

28A. R
Ano 1944

Tomo 41

Fascículo 3

IMP. INST. OSWALDO
LIBRARY

1 OCT 1945

EST. C.S.A. 7



MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Rio de Janeiro - Brasil

1945

IMPRENSA NACIONAL
RIO DE JANEIRO - BRASIL

ESTE FASCÍCULO COMPLETA O TOMO 41 (1944)

ÍNDICE

Tomo 41

Dezembro, 1944

Fascículo 3

páginas

MAGALHÃES, B. F. e DIAS, C. B. — Esquistossomose de Manson.....	363
LACORTE e SANTOS — Estudos sobre o Pneumococo, 3. ^a nota.....	447
LACORTE e SANTOS — Estudos sobre o Pneumococo, 4. ^a nota.....	453
LACORTE e SANTOS — Endocardite e Septicemia	457
PARAENSE, W. LOBATO — O ciclo exoeritrocitario dos plasmodios da Malaria	469
SOUZA-ARAUJO, MARIANO, J. e OLIVEIRA CASTRO — Tentativas de transmissão da lepra ao homem	495
COSTA LIMA e CAMPOS SEABRA — <i>Stenopodinae</i> da coleção do Instituto Oswaldo Cruz	507
OLIVEIRA CASTRO e J. MARIANO — Transporte e Inoculação de bacilos da lepra pelos mosquitos	511
PORTUGAL, HILDEBRANDO — Historia definitiva das Nodosidades de Lutz-Jeanselme	525
PORTUGAL, HILDEBRANDO — The full history of the discovery of juxta articular nodes	529
PARAENSE, W. LOBATO — Infecção experimental do <i>C. quinquefasciatus</i> pelo <i>P. juxtanucleare</i>	535
COCEIRO, ANTONIO — Deposição dos Radiofosforo em tecidos osseo e dentario	541

As **MEMÓRIAS**, órgão oficial do Instituto Oswaldo Cruz, editadas sob a direção do Dr. H. C. de Souza-Araujo, são reservadas, exclusivamente, à publicação de trabalhos nêles realizados, e aparecerão em fascículos bimensais ou trimestrais.

Tôda a correspondência deverá ser dirigida à:
 REDAÇÃO DAS MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ
 CAIXA POSTAL 926 — ENDERÊÇO TELEGRÁFICO: "MANGUINHOS", RIO
 RIO DE JANEIRO — BRASIL

MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Tomo 41

Dezembro, 1944

Fascículo 3

Esquistossomose de Manson — Estudos

pelos Drs.

Bernardo Figueiredo Magalhães e Caio Benjamin Dias

CAPÍTULO I

Das origens da Esquistossomose mansônica no Brasil

Se compulsarmos os autores que se referem à origem da esquistossomose no nosso Continente, veremos que há unanimidade de opinião a respeito: teria vindo com o africano parasitado, por ocasião da escravatura. Uns, como OTÁVIO DE FREITAS (199) e KREIS (208), dão êste fato como estabelecido; outros como BARROS COELHO (33), DUARTE (192), entre os brasileiros e FAUST (196) BRÜMPT (182), entre os estrangeiros, admitem francamente a idéia, mas não são categóricos. A leitura destes trabalhos não nos parece convincente. O problema é, a nosso vêr, bem mais complexo do que se julga. Ao escravo negro muitas doenças foram imputadas e seguramente muito mais do que se devia. O tempo em que todos os males que nos afligem o tinha como disseminador, passou. A sífilis é um exemplo. A tuberculose, outro. No momento, restringe-se mesmo sua responsabilidade às doenças parasitárias. Mais tomemos a esquistossomose mansônica. A maioria dos que responsabili-

(*) Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz. Divisão de Estudos de Endemias. Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais (Chefe Professor Octavio Magalhães). Laureado com o prêmio Oficial da Academia Nacional de Medicina, (medalha de prata), 1943.

zam o negro como o introdutor desta parasitose no Brasil não se apoia em qualquer argumento seguro. O próprio FAUST (196) ao tratar do "Schistosoma mansoni", admite o fato, por admitir e, digamos de passagem, dá um mapa epidemiológico, que no tocante ao Brasil, é impreciso, para não dizer errado (que nos conste, nunca se estudou a epidemiologia da doença no Amazonas e, no entanto, este rio aparece estigmatizado com uma grande mancha negra). Outros, fazem hipóteses e conjecturas, mais ou menos passíveis de críticas, mas sempre sem bases sólidas de sustentação. Façamos justiça a BARROS COELHO (33) que fez um estudo concencioso do assunto. Focaliza, porém, com maior, senão exclusiva atenção, o problema no Norte. Em certo ponto, diz êle:

"... regiões onde foram os principais pontos de importação negra (Norte do Brasil) são ainda hoje as áreas de maior incidência parasitária" e

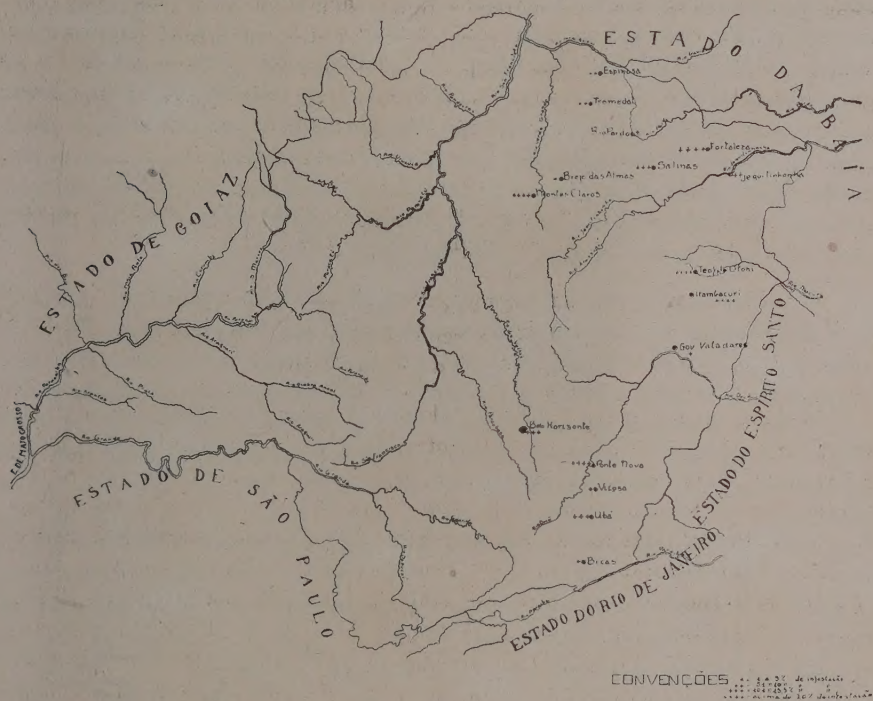
"... essa coincidência faz de fato crêr na relação existente entre os negros importados de regiões africanas contaminadas e a importação esquistossomótica no Novo Mundo".

Este raciocínio, aparentemente, é lógico. E' verdade que o Norte, em certa época (1583), foi o principal centro da importação negra, chegando a ter cêrca de 14.000 escravos. Mas não é menos verdade que no século XVIII e mesmo no XIX, uma quantidade muito maior de negros existia em Minas Gerais, no Rio de Janeiro, no Espírito Santo e no próprio Distrito Federal. Em Minas, por exemplo, já em 1716 existiam 27.909, número êsse que subiu para 35.991, 166.995 em 1776, 188.000 em 1805, atingindo em 1872, por ocasião do primeiro censo regular do Império, 356.574. No Rio de Janeiro, em 1799, para 43.311 homens, só existiam 19.578 brancos (193). Poder-se-ia opôr pela não existência do hospedeiro, nestes Estados. Mas LUTZ, no Distrito Federal (Manguinhos) constatou há muito a existência do "*Planorbis centimentralis*". Ainda seria possível argüir que os negros que aí aportaram, não eram parasitados, provindo de outras regiões que as de Pernambuco. No entanto, é NINA RODRIGUES (225) quem diz:

"... na Bahia fortemente se sentiu a ascendência dos Suda-nêses, ao passo que em Pernambuco e no Rio de Janeiro, prevaleceram sobretudo os negros austrais de grupo Bantu".

ARTUR RAMOS (224) é da mesma opinião. Em outras palavras, podemos resumir: o Rio de Janeiro e Pernambuco receberam, por ocasião da escravatura, negros provenientes das mesmas regiões africanas. Ambos têm o hospedeiro. Um tem alto gráu de disseminação da moléstia, e outro baixo. Porque ?

Encararemos a origem da esquistossomose em Minas Gerais. Dificuldades enormes se nos defrontam. A epidemiologia da parasitose ainda é pequena e a do hospedeiro embrionária. Mesmo assim, é possível tecer alguns comentários com o pouco que temos e esboçar um plano de estudo para elucidar a questão da origem do *Schistosoma mansoni*.



Os dados que se referem à epidemiologia do esquistossoma nos orientam em um único sentido: a parasitose margeia as nossas fronteiras com a Bahia, o Espírito Santo e o Rio de Janeiro, deixando, pelo menos aparentemente, indene o Centro do Estado. Em outras palavras: tem-se a impressão que ela não existia em Minas e vem sendo paulatinamente trazida para o seu interior. (112) Belo Horizonte é um exemplo claro disso: em 1920 sua infestação era menor de 1% (122) e em 1943, maios de 11% (100). A observação do mapa anexo nos dá um perfeito juízo desta afirmativa. A existência de focos em certas cidades, óbviamente demonstra a existência do Australorbis nestas regiões. Porque não se compreenderia uma infestação de 20, 30 e até 80%, em que todos os casos tivessem vindo de fora, e a parasitose não tivesse aí o seu ciclo completo. Perguntamos: seriam estas cidades recém infestadas ou já

seriam elas, de há muito, focos endêmicos da doença? O negro, se bem que primeiramente chegasse ao Norte, não ficou privilégio destes Estados. Também Minas o teve, através do pôrto do Rio de Janeiro e, em certa época, já o demonstrámos, êle dominava sôbre a população branca e tinha mesmo uma concentração maior que do Norte. Os livros sôbre a história mineira dão ao negro uma importância capital em nossa formação e chegam mesmo a dizer que o seu número foi tão elevado, que só se conhecerá a sua influência no Brasil conhecendo-a em Minas (231). Mas não é só. O trabalho de então — são os doutos que o dizem (231) — era o mineirar. E mineira era sinônimo de horas e horas a fio, dentro d'água. Trabalho portanto muito semelhante ao relacionado com a cana de açúcar, em que a lavoura acompanhava as margens dos rios e riachos. (200) Mais ainda. Êste gênero de trabalho dava à vida uma absoluta instabilidade, condicionando-a, "in totum", à riqueza do garimpo. Por isto mesmo, tôda Minas em pouco tempo foi desbravada.

O problema fica pois na seguinte equação: o negro aquí estêve, proveniente das mesmas regiões dos de Pernambuco e o seu trabalho, como lá, favorecia a disseminação da moléstia. Existem focos provados da parasitose e o hospedeiro, é forçoso admitir que exista em inúmeros locais. Perguntamos: Veiu a parasitose com o negro escravo, ou está vindo, agora, do Norte, como parece demonstrar a epidemiologia? A resposta só poderá ser dada após um cuidadoso estudo. Seria necessário:

- 1.º Levantar um mapa epidemiológico do caramujo hospedeiro, livre ou parasitado;
- 2.º Localizar todos os pontos em que a esquistossomose fosse endêmica (não os casos esporádicos);
- 3.º Assinalar os locais onde o escravo negro penetrou.

Se o resultado do inquérito mostrasse, por exemplo, que por onde passou o negro e existisse o Australorbis, fosse um foco da doença, poderíamos supôr, com fundadas razões, que ela aí chegou por êle trazido. Se, por outro lado, encontrássemos locais em que existisse o caramujo, provavelmente tivesse existido o negro, e não fosse encontrada a moléstia, possivelmente o negro não era parasitado.

De tudo isto resulta de que só existem provas circunstanciais, e mesmo assim passíveis de crítica, do negro ter sido o disseminador da moléstia no Brasil.

Não sabemos porque não admitir a natureza autóctone da doença. Antes do negro aquí chegar, já existiam o caramujo e o índio. Não haveria também o esquistossoma? Admite-se (182) hoje, com um certo gráu de certeza, que os

parasitos de um modo geral antecederam ao homem e, em um tempo mais ou menos remoto, tiveram vida livre. Depois, por condições fortúitas e reguladas por leis que desconhecemos, adaptaram-se a um hospedeiro e tornaram-se parasitos. Na África esta adaptação se deu. Porque não aqui?

VON MARTIUS (214), estudando as doenças de nossos índios, nos traz contribuições interessantíssimas. Refere-se por exemplo a uma doença, que dá o nome de hepatite crônica, que se manifestava de modos diferentes por poder atacar vários órgãos e era mais frequente nos índios moradores das margens dos rios. Além disso, diz que o fígado era tão grande que muitas vês, a simples inspecção revelava o seu aumento. Costumava se associar à esplenomegalia e ter como pródromos, o que chama de hemorroides (polipos?). Fala também em diarréias mais encontradiças às margens dos rios. Finalmente, nos diz que as inflamações do fígado, baço, etc., existiam nos índios, antes da chegada do português.

Longe de nós querermos filiar as descrições de VON MARTIUS à sintomatologia mansônica. Mas não nos é possível deixar de pensar que existe, pelo menos, uma grande coincidência. Porque, a diarréia, a hepato e esplenomegalia, as hemorroides antecessoras do aumento do fígado, a possibilidade de sintomatologia múltipla oriunda de multilocalização e o fato de existir principalmente às margens dos rios, podem bem se enquadrar como esquistossomose mansônica. Mas entre poder ser e ser há uma grande distância. Preferimos dizer o seguinte: existia entre os índios brasileiros uma doença autóctone que podia ser a esquistossomose de Manson.

No índio, fiquemos na coincidência. Mas não afirmemos que o negro nos trouxe a parasitose mansônica.

CAPÍTULO II

Trabalhos brasileiros sobre a Esquistossomose Manson

A necessidade de conhecer certos aspectos da esquistossomose, levou-nos a procurar, em princípio, a bibliografia brasileira sobre o assunto. Tropeçamos com dificuldades sérias, oriundas das falhas que apresentam, neste sentido, o "Index Medicus", o "Índice Catálogo Médico Brasileiro" e o "Índice Catálogo Médico Paulista". Visando facilitar àquêles que por ventura se interessassem por este Capítulo da Medicina Tropical, resolvemos publicar o resultado da busca a que nos dedicamos. Assim, nossa intenção não é descrever a esquistossomose em todo o polimorfismo que pode se apresentar, mas o de tão somente assinalar aquilo que já foi feito entre nós.

Desde que, em 1908, PIRAJÁ DA SILVA mostrou irrefutavelmente que o "Schistosoma mansonii" (SAMBOM, 1907), era um novo parasito, nada tendo que haver com o "Schistosoma haematobium" (BILHARZ, 1852), muito se tem escrito no Brasil sobre esta parasitose. Pouco a pouco, deixou a esquistossomose mansônica o círculo relativamente estreito de simples parasitose intestinal, para ganhar corpo de entidade nosológica perfeitamente caracterizada: a doença de MANSON-PIRAJÁ DA SILVA, que constitui hoje dos mais sérios problemas de nossas grandes endemias, não só pela multiplicidade e severidade de suas formas clínicas como, também, pelas dificuldades de sua profilaxia.

A contribuição brasileira para o conhecimento da esquistossomose mansônica é vasta. Conseguimos compulsar cerca de 180 trabalhos, entre teses, monografias, artigos, comunicações e relatórios. Inicialmente, devemos dizer que, no Brasil, existem cinco centros onde ela é estudada. O núcleo básico, melhor diríamos a célula mãe, pertence, com todas as honras, à Bahia. Lá, de uma vez por todas, provou-se a individualidade do esquistossomo quando PIRAJÁ DA SILVA, em uma série de artigos (148, 149, 150, 151, 152 e 153), mostrou que o ovo de espículo lateral nada tinha que haver com o de espículo polar. Leôncio Pinto, José Silveira, Possidônio Bem, Álvaro Santino de Figueiredo, Prado Valadares e tantos outros, foram dignos continuadores do mestre. De grande importância foram os trabalhos de LUTZ, que, no laboratório, estudou o ciclo evolutivo (57, 58) e em viagens, o hospedeiro (59) e índices epidemiológicos (60). LUTZ, com MACIEL, que publicou mais de vinte trabalhos (66 a 90) sobre o assunto, representam o núcleo do Rio de Janeiro. Mais tarde aparece o terceiro centro de estudos, em Pernambuco, com Ageu Magalhães, Bezerra Coutinho, Coelho Barros, Lins, Vanderlei, Tavares, etc. O quarto núcleo, de São Paulo, é constituído por Alves Meira e colaboradores, Cunha Mota, Montenegro, etc. Minas Gerais é o quinto centro de estudos. A primazia do primeiro trabalho sobre o assunto neste Estado cabe a Melo Teixeira, com a sua conhecida Tese sobre a "Schistosomose mansonii na Infância" (122). Depois dêle, injustificavelmente, ficou a esquistossomíase esquecida por muitos anos. Só muito mais tarde, em 1934, vamos encontrar, em um mesmo fascículo da Revista Médica de Minas, Tavares (161), com uma auto-observação, e Procópio com dois casos clínicos (137), trazendo-o novamente à baila. Daí para cá os trabalhos se multiplicaram. E' justo porém que distingamos Rezende de Barros que em 1935 (15, 16) e 1936 (17, 18), identificou a moléstia no município de Rio Casca sob várias formas clínicas, inclusive a pulmonar. Pouco depois, Magalhães e Gusmão (98) publicam um caso de apendicite provocada pelo ovo do parasito. Depois, o então Instituto Biológico Ezequiel Dias, sob a chefia de Otávio de Magalhães, toma o problema a seu encargo e datam daí, 1937, uma série de trabalhos de seus técnicos, sobre a epidemiologia, o

hospedeiro e o modo de combatê-la em Belo Horizonte. Ainda em Minas, encontram-se trabalhos de Balena (13) sobre a forma esplenomegálica, de Cançado (26) sobre sua patogenia e terapeutica e de vários outros autores (27, 56, 125, 139, 144) que, dando índices de infestação verminótica, contribuíram para o conhecimento do grau de disseminação. Assinalemos ainda os trabalhos de Vernek e Junqueira (175) e Figueiredo Magalhães e Faria (97) sobre a associação de tumores malignos e esquistossomo de Manson e, finalmente, a recente publicação de Versiani e Cavalcanti (171) sobre a reação de Henri e Henri-Wolff.

Na parte parasitológica propriamente dita, há trabalhos ligados à técnica de pesquisa dos ovos (107 e 141) e estes, por sua vez, foram estudados em seu tamanho (68, 83), em sua longevidade (69) e nas causas que influenciam a sua postura (67). O esquistossomo, no seu ciclo evolutivo (61) e no ponto de vista de seu hospedeiro (63, 110).

A epidemiologia talvez seja a parte mais estudada. No Estado de Minas Gerais existem dados referentes a Belo Horizonte, Espinosa, Tremedal, Rio Pardô, Brejo das Almas, Fortaleza, Salinas, Montes Claros, Jequitinhonha, Teófilo Otôni, Ponte Nova, Viçosa, Ubá e Bicas, conforme pesquisas de vários autores (56, 99, 100, 111). No Estado de Pernambuco, possivelmente, é onde mais adiantada está a geografia médica da moléstia, como se pode ler no artigo de Lins e Vanderlei (55) e no de Magalhães e colaboradores (95). No Estado de São Paulo foram assinalados casos autóctones em Santos (9, 10, 11) e na Capital (119). Na Bahia, na cidade do Salvador e no município de Bonfim (34). Além disso, em João Pessoa (8), em Alagoas (46), no Piauí (128), em Sergipe (28), na Paraíba (1), no Rio de Janeiro e em muitos outros Estados de que nos fala Maciel (75, 78) estudando o índice de infestação na marinhagem brasileira.

No ponto de vista de suas formas clínicas, além das teses (35, 41, 77, 110, 150, 159, 170, 172) e monografias (82, 106, 107, 132, 153, 170), que fazem apanhados de conjunto ou focalizam em detalhes uma face do problema, existem inúmeras publicações esparsas, encarando ora uma, ora outra determinação. Salientemos os notáveis trabalhos de Alves Meira (121) em São Paulo e José Silveira (154, 155, 156) na Bahia, sobre as formas pulmonares. Sobre este mesmo assunto ainda existem outros estudos (16), destacando-se os de Possidônio Bem (20) e Leôncio Pinto (134) que encararam a questão sob o ponto de vista anátomopatológico. O fígado mereceu a atenção de inúmeros investigadores: foi estudado em sua função (159) e nas suas formas clínicas (160); na parte histopatológica devemos distinguir a preciosa contribuição da Comissão Rockefeller, pela voz de Eudoro Vilela (173), com a caustística de 120.000 fragmentos examinados, dos quais 6.000 eram positivos

para esquistossomose mansônica. Um dos pontos de maior interesse é sem dúvida o estudo do baço, e, a ele dedicado, encontram-se várias publicações (13, 52, 138, 162). Além disso existem trabalhos sobre as localizações retais, que foram encaradas sob o ponto de vista clínico (24, 25, 48, 49, 124), radiológico e sigmoidoscópico (119) e anátomopatológico (165).

No capítulo da clínica, mas tidas como raridades, existem descrições de dismenorréias (140), hiperplasia glandular cística do endométrio (39), de perturbações visuais (6, 7), de alterações nasais (54), de uma forma meningítica (137), de determinações cutâneas (51), de distúrbios gástricos (40), de surtos apendiculares (98, 102, 168) e nefrose lipídica (145), todas elas relacionadas à esquistossomiase, quer por ação direta do ovo ou do verme, quer por ação de toxinas por ele secretadas.

Existem ainda descrições de localizações anômalas do ovo. Assim é que foi encontrado no ovário (39), no corpo e no colo do útero (64, 21), nos testículos (176) no pênis e na vulva (95).

A parte que diz respeito ao laboratório tem sido explorada em vários sentidos. Estudou-se o mielo e o esplenograma (115); fez-se a reação de Takata-Ara (43, 116), a de Henry (120) e a de Henry-Wolff (171); contaram-se os leucócitos, as hemácias e dosou-se a hemoglobina (45); mediu-se a resistência globular (42). Finalmente descreveu-se uma reação leucemóide (104) e mesmo uma forma leucêmica (165).

No capítulo da terapêutica, encontramos ensaios sobre o cloreto de cálcio (87), a emetina (113) e os derivados do antimônio (92, 22, 76, 81). Encaixou-se o valor da esplenectomia em alguns casos (114).

Existem planos de combate (53, 108, 130) e de estudos (163). Estudou-se a etimologia da palavra (103) e a origem da moléstia no Brasil (32). Finalmente, há a questão palpitante da possível ação cancerígena do esquistossomo. Este assunto mereceu uma tese de Bezerra Coutinho (21) e trabalhos de Ageu Magalhães (94, 96), Luz (64), Tibiriça (166), Vernek e Junqueira (175) e Figueiredo Magalhães e Faria (97). Diretamente ligada à esta ação há o trabalho de Leôncio Pinto (133), sobre o papel cirrogênico do parasito.

Na presente bibliografia nos valem das bibliotecas da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, do Instituto Oswaldo Cruz, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, do Departamento de Profilaxia da Lepre de São Paulo e de separatas que obtivemos graças às gentilezas de inúmeros autores.

CAPÍTULO III

A morte súbita determinada pelos antimoniais

Desde há alguns anos que o tratamento da esquistossomose mansônica é feita principalmente com preparados a base do antimônio. Tóxico como é, o antimônio provoca, na maioria das vezes, uma série de acidentes de gravidade variável com as doses e os indivíduos. As náuseas, a tosse espasmódica e tantos outros, são observações de todos os dias para quem lida com a terapêutica desta parasitose. Há um acidente em particular que avulta dos demais pelo caráter dramático que tem — é a morte. Conhecida e assinalada por diversos autores, até hoje não teve para explicá-la fundamentos seguros. Na verdade ela pode sobrevir de dois modos:

- a) por envenenamento — final de uma série de sintomas e sinais;
- b) súbita — sem pródromos.

No presente capítulo assinalaremos os casos registrados na literatura destes dois tipos de morte, com as interpretações dadas pelos autores, faremos breve apanhado sobre a farmacologia dos antimoniais, para a compreensão de tais acidentes e daremos por fim nossa contribuição neste sentido.

A) Casos de morte por envenenamento

Breinl & Priestley (181) relatam que, depois de 1,74 grs. de antimônio, um indivíduo apresentou-se com náuseas, vômitos biliosos e sanguíneos, delírio, vindo a falecer. A autópsia revelou degeneração gorda do fígado e do miocárdio, congestão renal e da mucosa gástrica.

Mackenzie (216) refere-se a quatro indivíduos que, submetidos ao tratamento pelo târtaro emético, morreram. A morte foi precedida, em injeções anteriores à desencadeante, por sensação de fadiga, inquietação mental e coma. Nos achados "post mortem" haviam, em dois casos, degeneração gorda das células hepáticas e, nos demais, congestão deste órgão, assim como do baço, rins e pulmões. Chamando atenção para o estado das soluções, experimentou-as em coelhos, verificando que as filtradas e fervidas eram menos tóxicas. Em dois outros casos, os sintomas de envenenamento agudo apareceram abruptamente, terminando com a morte. Acredita que ela tenha se dado em virtude de sucetibilidade individual, e o fato de não ter havido sintoma algum após as primeiras injeções falaria a favor de efeito acumulativo.

Este tipo de morte deixou, de há muito, de ser relato freqüente dos autores. Ligava-se, sem dúvida, à impureza da droga, mau preparo das soluções ou dosagens excessivas, como Cawston (183) tão bem chamou atenção.

B) *Casos de morte súbita*

Khalil (206) calcula que moram por ano no Egito cerca de 2.000 pessoas vitimadas pela terapêutica estibiada. Em um dos seus casos (207), nada pôde ser revelado pela anatomia patológica e a análise toxicológica revelou grande quantidade de antimônio no fígado. Acredita que em certos indivíduos o antimônio é excretado mais rapidamente que em outros e, naqueles em que ela é mais lenta, ele pode se acumular, dando lugar, algumas vezes, à morte. Aconselha por isto que o tratamento seja controlado por dosagens de Sb na urina: a eliminação lenta seria indicação de maior espaço entre as injeções ou diminuição das doses.

Khalil e Betache (206), analisando os resultados obtidos com a Fuadina, assinalaram um caso de morte súbita, entre 2.014 indivíduos tratados.

Mainzer (213) relata que, um indivíduo de 28 anos, que estava quase completamente bom, súbitamente faleceu. Não fez autópsia e interpreta a morte como devida a uma embolia ou em consequência do próprio tratamento.

Sati (228), que trabalhou com varios derivados do antimônio, refere-se, nas complicações, a um caso de morte súbita.

Diamantis (191) estuda 7 casos de morte súbita descritos por Khalil, em várias publicações. Acha que o tártaro emético e a fuadina são igualmente tóxicos e atribui o acidente a um envenenamento maciço do fígado.

Fakhry (194) publicou um caso em que a primeira injeção do emético levou o paciente a fenômenos asfíxicos sérios, com parada do coração (a injeção intracardiaca de adrenalina realizada imediatamente reanimou o paciente).

Mainzer e Krause (212) lançaram alguma luz sobre a questão. Tomaram uma série de indivíduos esquistossomóticos e fizeram eletrocardiogramas antes e durante o tratamento antimonial. Assinalaram certas modificações, entre as quais alterações de T, QT e frequência bradicárdica. Na metade dos casos estes achados eram independentes de qualquer sintomatologia, e em cerca de um quarto foram dados como definitivamente patológicos. Outros, sim, os autores relacionam as alterações à uma ação direta do antimônio sobre a fibra cardíaca. A morte seria, possivelmente, consequência de uma fibrilação auricular.

C) *Farmacologia do antimônio*

Os livros clássicos de farmacologia (201, 232) dão ao antimônio ações semelhantes às do arsênico, e esta semelhança seria muito maior no que diz respeito à toxicologia. Se compulsarmos porém as fontes originárias de tais afirmativas, veremos que ainda existem muitos pontos obscuros e outros em

que os autores se debatem em campos opostos. Assim, reconhece-se que certos preparados à base de antimônio curam a esquistossomiase mansônica em percentagem relativamente elevada. Mas não se sabe porque curam. Uhlenhuth (233) diz mesmo que nossos conhecimentos sobre as relações diretas entre a constituição química de um preparado e seu efeito terapêutico, continuam deficientes (referia-se ao antimônio e ao arsênico.) Sabe-se que, em determinadas condições, mesmo em doses terapêuticas, sobrevem a morte. Desconhece-se o porquê deste acidente. Não está definitivamente estabelecido o mecanismo de ação do metalóide sobre o coração etc., etc.

1) *Absorção. Distribuição. Eliminação*

O antimônio, ou os preparados à sua base, absorvem-se principalmente ao nível da mucosa gastro-intestinal. Localmente é irritante. Assim é que Fiel (197), em operários de indústria que empregava vapores de antimônio (sulfureto), observou erupções e conjuntivites em grande percentagem, que desapareciam prontamente com o afastamento do trabalho. Cawston (184) nos dá conta de erupções sobrevindas no curso de tratamento. Por via endovenosa desaparece da circulação em pouco mais de 30 minutos, segundo experiências de Lúcia e Brown (210). Desaparece, para se distribuir mais ou menos igualmente a todos os órgãos. Boyd (180), trabalhando com macacos, em doses terapêuticas, é também desta opinião, acrescentando porém que o fígado é onde há maior armazenamento. Hassan (203) dosou o antimônio em diversos órgãos de macacos e cães submetidos a doses terapêuticas, encontrando maior quantidade no fígado, e no coração, quando existia, era em traços. A eliminação do Sb é rápida: cerca de 41% segundo Boyd (180) e 80% segundo Weese, nas primeiras 24 horas. Há acôrdo em que esta eliminação se faça quase exclusivamente por intermédio dos rins (Hassan, Khalil, Weese), sendo que apenas uma pequena percentagem (2-3%) seria pelas fezes. Khalil chama atenção, como já nos referimos, à variação individual na velocidade de eliminação.

2) *Ação sobre os órgãos hematopoiéticos*

Lúcia e Brown (210) estudaram o comportamento da hemoglobina, hemácias e leucócitos, frente ao târtaro emético. Completaram o trabalho com cortes histológicos do fígado, baço e medula óssea e concluíram que a injeção da dose máxima tolerada reduz os leucócitos, em uma hora, a 1/3, havendo em seguida uma recuperação paulatina. Não houve sinal de anemia. Assinalaram fibrose periportal de grau variável, aumento da fagocitose no baço e moderada hiperplasia eritropoiética da medula óssea.

3) Ação sobre as funções hepáticas

Oelkers (218) encontrou retardo na queima do álcool etílico, que relaciona a ação tóxica direta sobre o parênquima hepático e não sobre o enzima. A favor disso fala que, em suas experiências, o retardo só aparece depois da introdução do emético, em um tempo em que já havia alteração do parênquima hepático. Encontrou também considerável perturbações da destruição da glicose. Nos relatos dos exames anátomo-patológicos que teremos oportunidade de transcrever, veremos que os autores se referem com frequência à necrose do tecido hepático, ou a zonas de degeneração gorda ou mesmo, como foi demonstrado por experiência, à cirrose periportal.

4) Ação sobre o coração e vasos

David e colaboradores (189) estudando a ação do antimônio sobre o coração do cão intacto, notaram que 200-250 mmg. produzia depressão auricular e ventricular, que desaparecia em um minuto e meio. As injeções contínuas, até 600-1.000 mmg., acarretavam contrações cada vez mais fracas e queda da pressão arterial. O Ecg antes, imediatamente após e 35" depois, não mostrou modificações, quer em cães, quer em homens. Autopsiando dois cães envenenados por injeções repetidas de Sb encontraram certo grau de necrose cardíaca. A perfusão de vasos revelou uma diminuição do influxo sanguíneo, que os AA relacionam à vaso-constricção. Basu (177), concluiu que o neostibosan não é tóxico para o coração de rã, mesmo em doses três vezes maiores que as usadas para o homem terapêuticamente. Sfeiter (228), com o mesmo animal, empregando a trimetilstibina em solução de 1:10.000, conseguiu a parada do coração, sem que houvesse modificações do ritmo. O efeito podia ser removido pela lavagem. Masson (215), com corações "in situ" de cães e gatos, observou diminuição da frequência, menor contratilidade das aurículas e ventrículos, fraqueza dos batimentos e diminuição da tonicidade, evidenciada por aumento da diástole. Weese, citado por Schmidt e Peter (229), fez uma longa série de experiências com coelhos, cães e gatos. Trabalhou com a preparação coração-pulmão e, nas conclusões, diz que

"... em doses tóxicas o antimônio paralisa a musculatura do coração, as arteríolas e os capilares. O resultado é a estagnação do sangue, especialmente na área esplâncnica, uma redução do influxo sanguíneo ao coração direito, dilatação do coração e queda da pressão arterial".

Rosselo (226) diz que, injetando-se em um cão 0,015 de Sb por quilo, a pressão arterial cai, a amplitude do pulso diminui, as contrações cardíacas tor-

nam-se débeis e de amplitude reduzida e finalmente o coração para em diástole. Admite-se que a depressão se deva em grande parte à paralisia vasomotora e perda do tônus das arteriolas no território esplâncnico que se manifesta por vasos dilatação no intestino, baço e fígado. Oelkers (217) no entanto acredita que a ação depressora sobre a circulação tem como origem um estímulo sobre o centro do vago, por parte do antímônio. Chopra (186) diz que o Sb injetado na veia age diretamente sobre o músculo cardíaco e sobre os capilares; o coração é deprimido, e os capilares dilatados. Haveria paralisia das paredes arteriulares devido á ação direta sobre a múculatura. Trabalhou com vários pre preparados à base do antímônio, encontrando, imediatamente após a injeção endovenosa, queda da pressão arterial, justificada em parte pela diminuição do volume sistole e em parte pela dilatação dos vasos esplâncnicos. A amplitude e a força das contrações estavam diminuídas.

5) Outras ações.

a) *Sobre a concepção e gestação.* Hodgson, Vardon e Singh (205) estudaram, em animais, a ação dos sais de antímônio sobre a concepção e a gestação. Observaram aborto, lesão do fêto ou impossibilidade de concepção. Estes efeitos corriam por conta da fêmea, uma vez que, suspendendo-se a medicação, rapidamente desapareciam os efeitos.

b) *Supra-renal.* Chopra e colaboradores (187) estudaram o comportamento da supra-renal frente ao antímônio. Em doses pequenas havia um aumento pouco significativo da adrenalina residual, mas, depois de 10 mmgrs. êle é aproximadamente o dobro.

c) *Vômitos.* Fleury (198) acha que 4 mmgrs. por quilo de antímônio é suficiente para provocar vômitos em cães. Para os gatos a dose seria de 10 mmgrs.

d) *Crescimento.* Fleury (198) encontrou retardo no crescimento de ratinhos submetidos a estibioterapia.

e) *Sistema nervoso central e autônomo.* Chopra (186), trabalhando com rã encontrou, com doses subcutâneas, paralisia medular seguida das dos gânglios motores do cérebro. Oelkers, como já o dissemos, afirma que o Sb tem ação sobre o centro do Vago.

D) Contribuição ao conhecimento do mecanismo da morte determinada pelos antímoniais

1 — *Introdução* — A esquistossomíase mansônica já é, em Belo Horizonte, um problema, e problema sério de Saúde Pública. De acôrdo com os

dados epidemiológicos existentes, não é exagero se avaliar em 20.000 o número de infectados nesta cidade. E este número tende a aumentar, uma vez que, a maioria dos rios, córregos e lagoas, não só da cidade como também de suas cercanias, são focos provados da moléstia. Por outro lado, a terapêutica estibiada, como mostramos, não rara, é acidentada. Não há dúvida de que pouca impressão nos causa ouvirmos falar em 20/00 de mortes. Mas se reduzirmos isto a números concretos (tomando como correto o nosso cálculo de 20.000 parasitados), teremos que 40 indivíduos deveriam morrer, se se tratasse de parasitose! Esta foi a nossa primeira impressão ao entrarmos em contato com a "Esquistossomíase" em Belo Horizonte. Mas não ficou aí nossa surpresa. Tivemos conhecimento, em inquérito incompleto que realizamos, de três casos de morte súbita ocorridos durante o tratamento antimo-nial. Podemos adiantar que as doses empregadas eram terapêuticas e que os acidentes se revestiam dos caracteres particulares deste tipo de morte.

Assim, pelos acidentes já registrados e por aqueles que possivelmente o serão, revolvemos estudar com maior cuidado a ação do antimônio sobre o coração. Para isto, dividimos o trabalho em duas partes: uma, experimental, para conhecermos o mecanismo de ação do metalóide sobre o coração, no curso de envenenamento agudo; outra, humana, em que estudaríamos o comportamento do coração frente ao antimônio, em doses terapêuticas.

2 — *Parte experimental* — Tomamos um série de cães e injetamos doses tóxicas, de um só vez, de tártaro emético recém-preparado, de pH neutro, em solução a 1%.

Sintomatologia — Em primeiro lugar devemos assinalar que o tempo necessário para o aparecimento dos sintomas foi extremamente variável. Assim, em alguns casos foram observados imediatamente após o término da injeção, e, em outros, houve um espaço que pode chegar a 14 horas. À regra, porém, foi a primeira eventualidade. A tosse espasmódica era o sintoma mais precoce. Seguiu-a o vômito, que nunca faltava e era, ora mucoso, ora mucobili-oso e sempre sem sangue. Antes da morte notavam-se evacuações sangui-nolentas sob a forma de verdadeiras descargas. A micção, se bem que menos vêzes, também foi observada. Os animais passavam sempre por uma fase de grande inquietação, seguida de convulsões, que muitas vêzes continuavam por horas a fio. O final era o coma, a que se seguia a morte. Esta, que so-breveio em todos os animais, se deu de 3,25 até 14,45 horas após a injeção.

Electrocardiograma — Registramos anomalias as mais sugestivas. No-táveis foram as da onda T: pela constância, pelas proporções e principal-mente pela significação que têm. Em tôdas as sete experiências, T, ou se tornou negativo, de maneira mais ou menos acentuada, ou ponteaguda, ou

difásica, mas sempre com anomalias em sua forma. Poder-se-ia argüir que no Ecg do cão este segmento pode normalmente ser negativo ou difásico. No entanto, em nossas experiências, haviam traçados testemunhos e, mais que isto, todos eles foram tirados em intervalos de poucas horas, com os animais invariavelmente na mesma posição (contidos na goteira de Claude Bernard). Segue-se, em frequência de aparecimento, o desnível "plus" da junção RS-T. Em 5 dos 7 traçados pode ser constatado. Além destas modificações, notamos outras, na oscilação QRS, que tornou-se de baixa amplitude, no espaço QT, que se alongou, a pesar da frequência continuar inalterável e, finalmente, modificações na forma de P. A frequência, se bem que tenha variado, o que aliás é natural em cães, não teve constância nesta variação. Duas vezes (experiência 1 e 4) houve bradicardia. Não foram assinaladas quaisquer alterações ligadas ao processo de excitação, nem modificações patológicas do ritmo.

O conjunto de modificações de forma assinaladas no segmento QRS-T, permitiu-nos dizer que o tártaro emético alterou profundamente a fisiologia dos corações que o receberam. São curvas típicas de um miocárdio em sofrimento, e de tal ordem, que podemos firmar diagnóstico electrocardiográfico: *de comprometimento do miocárdio ventricular* (221-222). É bem verdade que o comprometimento do miocárdio pode se dar por necrose, degeneração, anoxia, intoxicação, etc. Mas não é possível se exigir do electrocardiograma mais que um diagnóstico de função. E este, foi dado.

Anatomia patológica — Todos os animais foram sistematicamente autopsiados. Quando não era possível realizá-la no mesmo dia, guardava-se o animal em geladeira. O achado que mais atenção nos chamou foi a congestão hepática. De grandeza variável, mas sempre presente, atingia, na maioria dos casos, limites extremos: tinha-se a impressão que o fígado estava prestes a se romper. Em todos os animais o coração estava parado em diástole e continha uma maior ou menor quantidade de sangue, sendo que, por duas vezes, encontrava-se nitidamente dilatado. Além desses fatos, assinalamos a congestão de toda a área esplâncica.

Histologia patológica — Os cortes realizados, do fígado e do coração, foram bem elucidativos. Uma única vez o coração nada apresentava. Em todas as outras via-se uma dilatação vascular acentuada e notável: notável pelas proporções e pela extensão. Do maior vaso ao menor capilar, todos estavam cheios de sangue. Assinalemos ainda que não houve qualquer sinal de alteração da fibra cardíaca. No fígado, não houve exceção. Todos apresentaram modificações. Em uns, predominava a vasodilatação, em outros, necrose focal mais ou menos difusa e em outros uma associação destes dois tipos. Assinalou-se também a formação de micro-abscessos.

Experiência 1

(Cão de 6.400 grs. Dia 7-1-1943)

- 9,45 hs. — Electrocardiograma. Ritmo de comando sinusal, regular, de frequência de 22 batimentos por minuto. QT — 0"14.
- 10,00 hs. — 10 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1% por via endovenosa.
- 10,10 hs. — Vômitos.
- 14,00 hs. — Sem movimentos. Reflexos presentes (oculares).
- 15,30 hs. — Electrocardiograma. Arritmia sinusal. Frequência de mais ou menos 136 batimentos por minutos. A oscilação QRS está diminuída de amplitude em relação ao traçado anterior. Junções RS-T apresentam desnível "plus", mais acentuado em DII e DIII. A onda T é negativa e de aspecto coronário em DI, DII e DIII. QT = 0"24.
- 16,00 hs. — Electrocardiograma. Persiste a arritmia sinusal e a frequência é inalterável. As modificações de forma de QRS, RS-T e T, continuam. QT = 0"26.
- 18,30 hs. — Morte, precedida de evacuações sob a forma de descargas.
- Anatomia patológica* — Coração parado em diastole, dilatado. Fígado aumentado de tamanho.
- Histologia patológica* — Coração: capilares e vasos maiores túrgidos, dilatados, cheios de sangue. É tal a dilatação capilar, que se tem a impressão de que paralelo à cada fibra há um capilar cheio de sangue, dando ao corte uma impressão original de conjunto. *Fígado*: Todos os vasos, de todos os calibres, se acham dilatados e repletos de sangue, tendo-se a impressão de paralisia vascular generalizada. Não se percebem fenômenos de necrose, se bem que os lóbulos se apresentem deformados pela turgência vascular generalizada.

EXPERIÊNCIA 1



Experiência 2

(Cão de 3.410 grs. Dia 20-1-1943)

- 10,30 hs. — Electrocardiograma. Ligeira arritmia sinusal. Frequência de de mais ou menos 166 batimentos por minuto.
- 10,35 hs. — 10 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1%, por via endovenosa.
- 10,40 hs. — Vômitos.
- 11,45 hs. — Electrocardiograma. Frequência de 136 batimentos por minuto. Nota-se o aparecimento de S1 profundo e negatividade de T2 e T3.
- 14,00 hs. — Morte, precedida de convulsões.

Anatomia patológica — Coração pouco dilatado. Fígado hemorrágico.

Histologia patológica — Coração: Nada digno de registro. Fígado: Congestão intensa e extensa, mais acentuada em certas áreas. Necrose difusa dos lóbulos. Células brancas do sangue, carregadas de pigmento, enchendo a luz dos vasos.

Experiência 3

(Cadela de 7.600 grs. — Dia 18-1-1943)

- 10,50 hs. — Electrocardiograma. Ritmo de comando sinusal, ligeiramente arritmico, com frequência de mais ou menos de 139 batimentos por minuto. QT = 0"40.
- 11,00 hs. — 10 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1%.
- 11,45 hs. — Electrocardiograma. Frequência de 166 batimentos por minuto. Diminuição da arritmia sinusal. Menor amplitude de T₁, T₂ e T₃, negativos. QT = 0"18.

Final do Dia : Passou aparentemente bem.

19-1-1943 — Foi encontrada pela manhã sem movimentos, tendo em folta, fezes, vômito e urina.

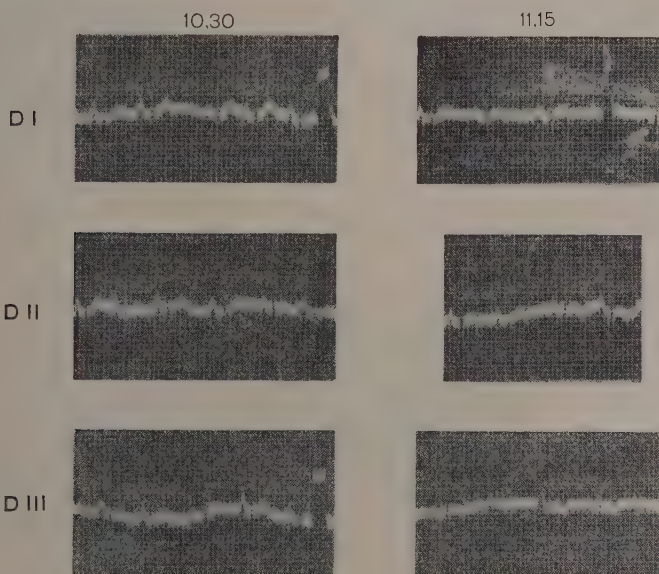
10,00 hs. — Convulsões.

11,00 hs. — Morte.

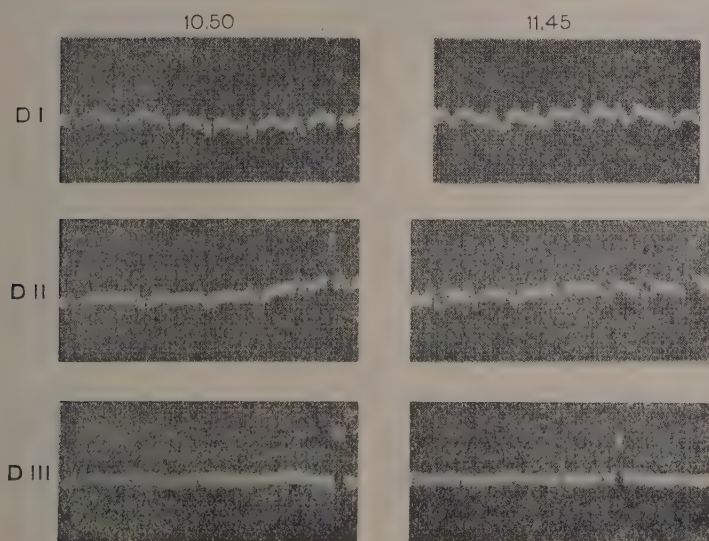
Anatomia patológica — Fígado enormemente aumentado, hemorrágico. Coração parado em diástole, contendo sangue em suas cavidades.

Histologia patológica — Coração: Vasos dilatados, principalmente capilares, e cheios de sangue. Fígado : Há maior necrose difusa que dilatação vascular. Em certos pontos a desorganização celular parece com a degeneração macro-alveolar.

EXPERIÊNCIA 2



EXPERIÊNCIA 3

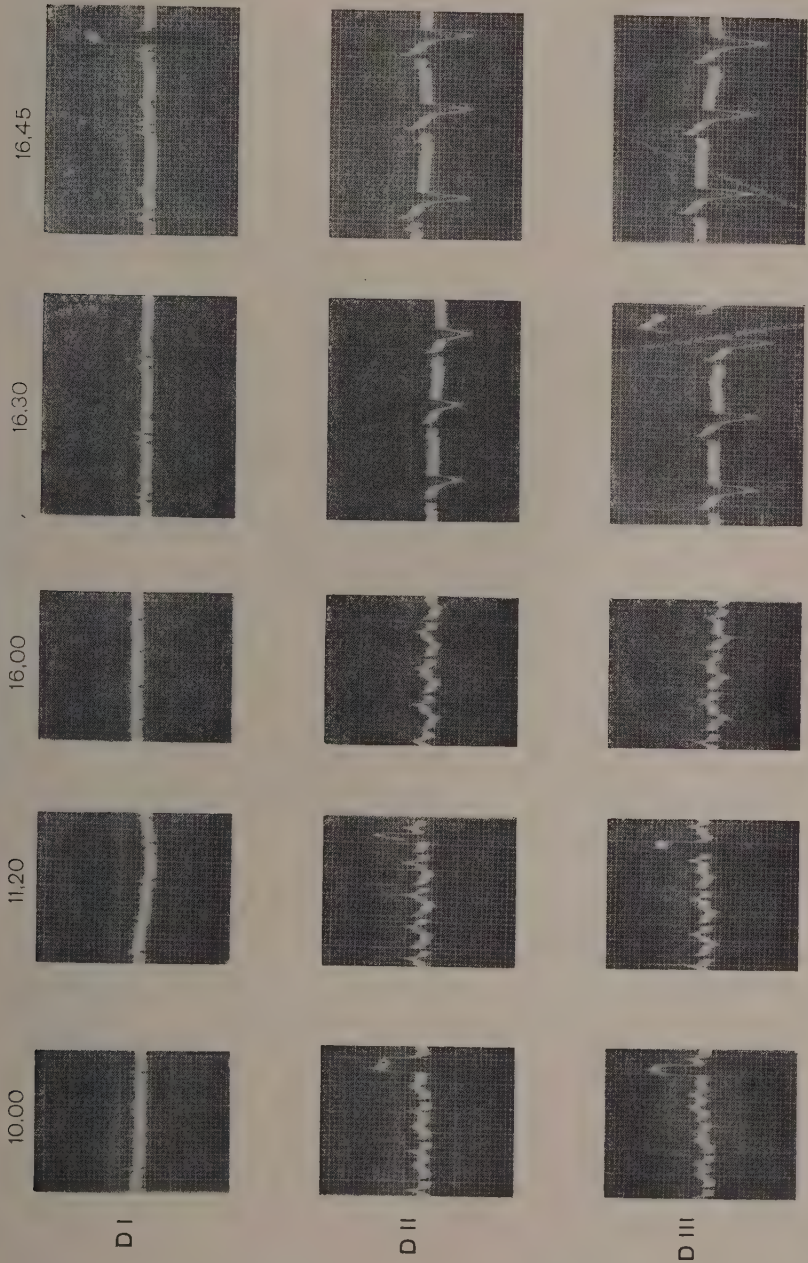


Experiência 4

(Cadela de 7.000 grs. Dia 21-1-1943)

- 10,00 hs. — Elēctrocardiograma. Ritmo de comando sinusal, ligeiramente arritmico, com freqüência de, mais ou menos, 214 batimentos por minuto. QT = 0"16.
- 10,20 hs. — Injetou-se 14 miligramas de tártaro emético a 1%, por via endovenosa.
- 10,30 hs. — Vômitos.
- 11,20 hs. — Electrocardiograma: Freqüência inalterável. Observa-se o aparecimento de T negativo em DII e DIII. Junção RS-T, sem alterações.
- 15,30 hs. — Está sem movimentos, percebendo-se que ainda vive pelos reflexos.
- 16,00 hs. — Electrocardiograma: Freqüência de, mais ou menos, 210 batimentos por minuto. Torna-se mais nítida a negatividade de T₂ e T₃. QT = 0"16.
- 16,30 hs. — Electrocardiograma: Nota-se uma nítida afritmia sinusal. A freqüência é de, mais ou menos, 100 batimentos por minuto. P₁, que no ecg normal era pouco nítido, é agora ponteagudo e de cerca de 1,5 mm. de altura. P₂ diminui de amplitude e P₃ torna-se negativo. A negatividade de T₂ e T₃ acentua-se muito, tomando forma de onda coronária. Há um desnível "plus" da junção RS-T₃ de 2 mm. e de RS-T₂ de 1 mm. QT = 0"22.
- 16,45 hs. — Electrocardiograma: Freqüência de, mais ou menos, 80 batimentos por minuto. T₁ torna-se difásico e T₂ mais negativos. A junção RS-T₂ tem agora um desnível "plus" de 3 mm. e RS-T₃ continua com mais de 2. QT = 0"24.

EXPERIÊNCIA 4



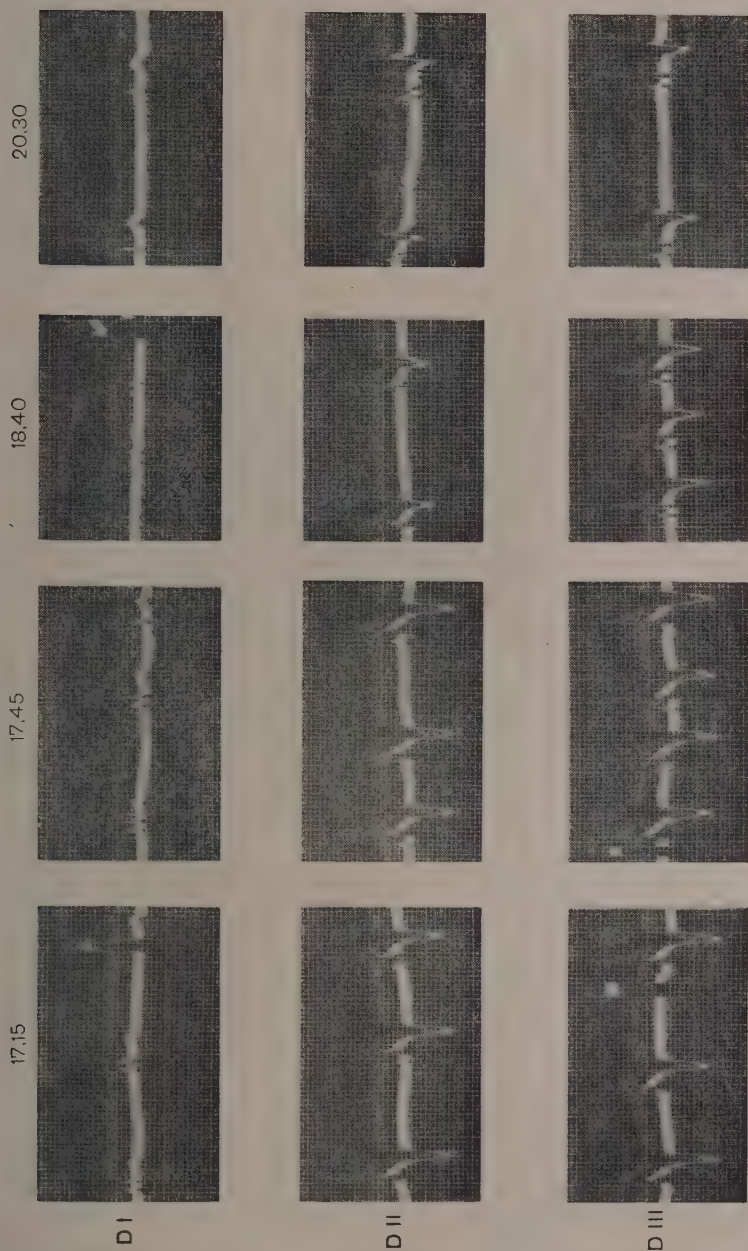
Experiência 4

- 17,15 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 58 batimentos por minuto. RS-T₂ com 4 milímetros de desnível "plus. QT = 0"28.
- 18,40 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 71 batimentos por minuto. P₃ torna-se positivo e P₁ diminui de amplitude. As junções RS-T de DII e DIII ainda desniveladas para cima, porém muito menos acentuadas. Diminui igualmente a negatividade de T em relação ao traçado anterior.
- 20,30 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos 45 batimentos por minuto. T₁ positivo, T₂ e T₃ difásicos. QT = 0"32.
- 20,40 hs. — Morte em convulsões.

Anatomia patológica: Congestão de toda área esplanquínica. Coração parado em diástole, contendo coágulos cruóricos.

Histologia patológica — Coração: Vasos túrgidos e cheios de sangue, mesmo os de menor porte. *Fígado:* Congestão intensa e extensa. Tem-se a impressão de uma paralisia vascular generalizada. Há necrose difusa das células hepáticas.

EXPERIÊNCIA 4



Experiência 5

(Cão de 4.800 grs. Dia 23-1-1943)

- 9,40 hs. — Electrocardiograma: Pequena arritmia sinusal. Frequência de 150 batimentos por minuto. T_2 e T_3 ligeiramente difásicos. Ecg normal.
- 9,45 hs. — Tártaro emético por via endovenosa (14 miligramas por quilo).
- 9,50 hs. — Vômitos, não hemorrágicos que cessam depois de algum tempo.
- 10 00 hs. — Micções, que se repetem de 10 em 10 minutos.
- 10,15 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 146 batimentos por minuto. T_2 e T_3 tornam-se negativos. QT = 0"20.
- 10,40 hs. — Novo electrocardiograma. Inalterável forma de T em DII e DIII. Observa-se ligeira negatividade de T_1 . QT = 0"16.
- 16,10 hs. — Electrocardiograma: Frequência de 214 batimentos por minuto. T_1 nitidamente negativo. T_2 e T_3 tornam-se positivos. QT = 0"16.
- 17,10 hs. — Electrocardiograma Inalterável.
- 18,30 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 187 batimentos por minuto. T_1 continua negativo. T_2 e T_3 , ainda positivos, tomam forma ponteaguda. QT = 0"16.
- 19,25 hs. — Electrocardiograma: T_2 e T_3 aumentam de amplitude.

Experiência 5

19,55 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos 164 batimentos por minuto. T_2 e T_3 aumentaram muito de amplitude e tornam-se ainda mais ponteagudos. Aparece um acentuado desnível "plus" de RS- T_2 e RS- T_3 . QT = 0"20.

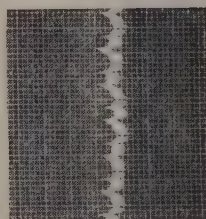
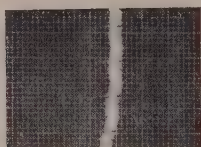
20,00 hs. — Emissão de fezes e urina. Morte em convulsões.

Anatomia patológica — Havia uma enorme congestão da área esplânquica. Fígado aumentado de volume e com o aspecto de esponja. O coração, parado em diástole, continha regular quantidade de coágulos cruóticos.

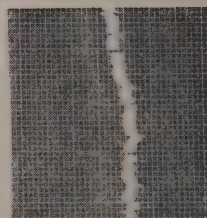
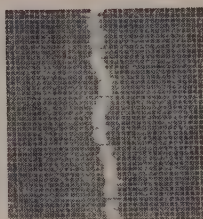
Histologia patológica — *Coração*: Vasos dilatados e cheios de sangue. Não há modificações na fibra muscular. *Fígado*: O corte chama atenção pelo aspecto de "órgão injetado", para verificação de lóbulo sanguíneo, tal a congestão vascular generalizada, de todos os vasos de todos os calibres, que se apresentam dilatados e cheios de sangue. Em alguns pontos a congestão acarretou, pela compressão, uma atrofia ligeira das células hepáticas, sem grandes perturbações da estrutura celular. Não há focos de necrose, nem infiltração leucocitária.

EXPERIÊNCIA 5

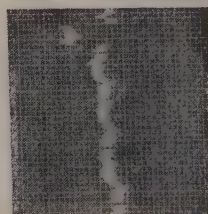
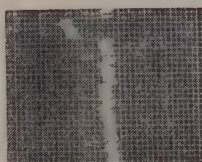
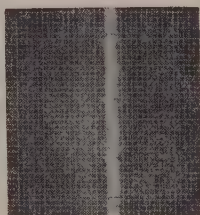
16,10



10,40



10,15



9,40

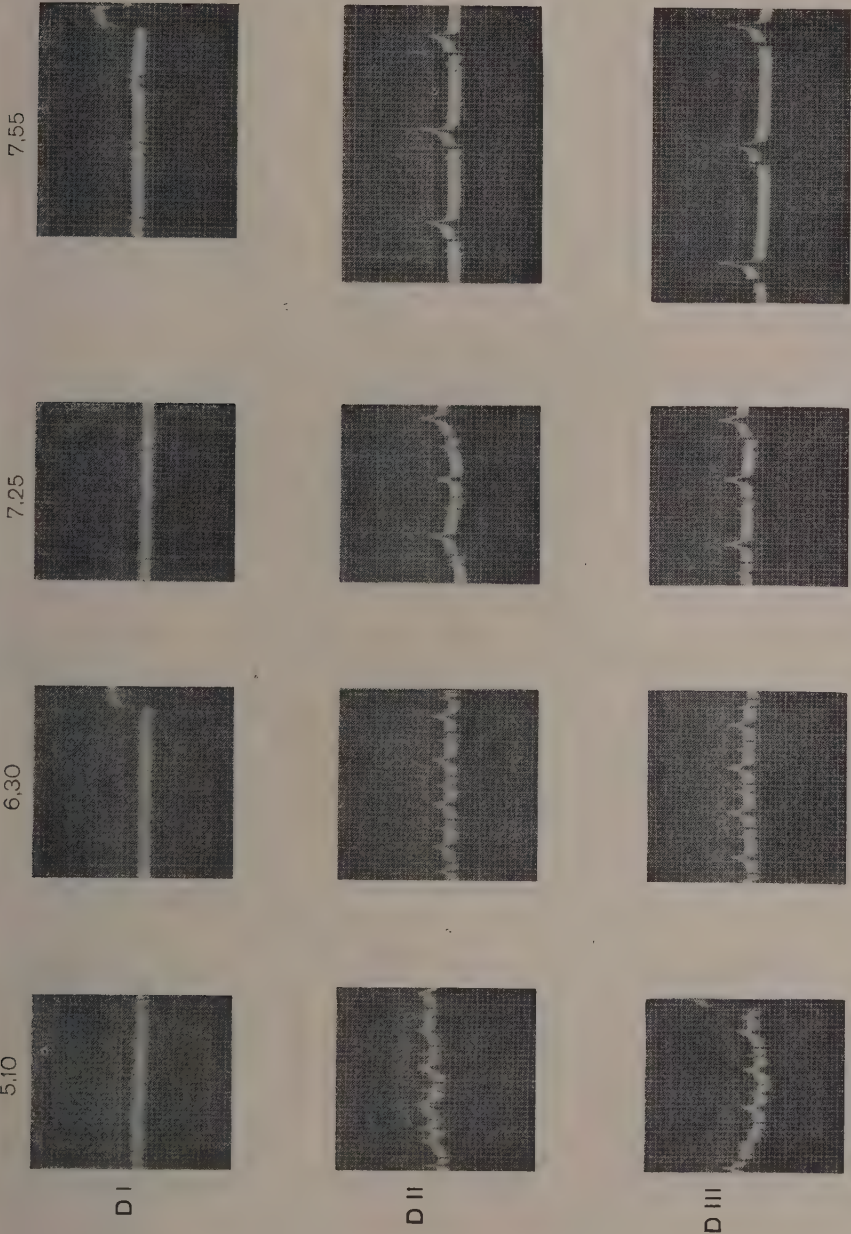


D I

D II

D III

EXPERIÊNCIA 5



Experiência 6

(Cadelã de 5.700 grs. Dia 25-II-1943)

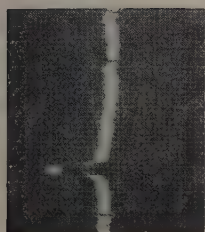
- 8,30 hs. — Electrocardiograma: Ritmo de comando sinusal, com frequência de, mais ou menos, 142 batimentos por minuto. Notar T_1 negativo e T_2 difásico. Ecg normal.
- 8,45 hs. — Injetou-se 10 miligramas de târtaro emético por quilo de peso.
- 8,46 hs. — Vômitos. Tosse.
- 10,00 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 187 batimentos por minuto. T_2 e T_3 aparecem negativos. As junções RS- T_2 e RS- T_3 se fazem 1 mm. acima da linha básica. QT = 0'16
- 11,30 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 150 batimentos por minuto. Desaparece o desnível das junções RS-T em DII e DIII.
- 11,45 hs. — Electrocardiograma: Frequência de 176 batimentos por minuto. T_1 , T_2 e T_3 tornam-se positivos. QT = 0'20.
- 24,00 hs. — Morte, precedida de verdadeiras descargas sanguíneas e de convulsões.

Anatomia patológica — Congestão da área esplanquinica. Coração parado em diástole e contendo regular quantidade de sangue.

Histologia patológica — *Coração*: Nada há na fibra muscular que denote sofrimento: a cor, o tamanho, os núcleos, o protoplasma e a relação entre ambos são normais. Não há infiltração de qualquer natureza. Os vasos, ainda os menores, estão cheios de sangue. *Fígado*: Há zonas de necrose total dos lóbulos, que ficam quase irreconhecíveis. Congestão do órgão. Edema. Em certos pontos há necrose difusa das células, com infiltração de leucocitos polimorfos nucleares, mais acentuada em certas zonas.

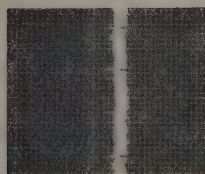
EXPERIÊNCIA 6

8.30



D I

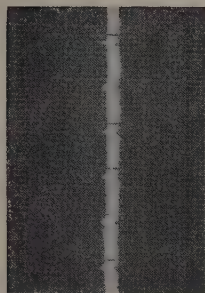
10.00



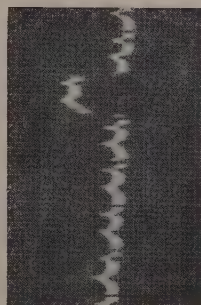
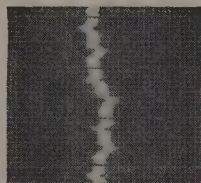
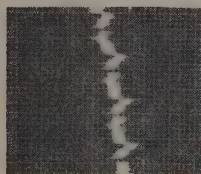
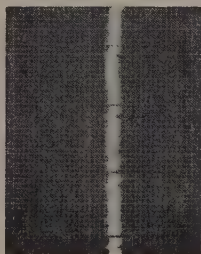
11.30



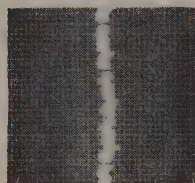
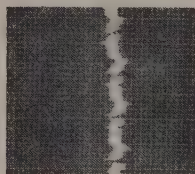
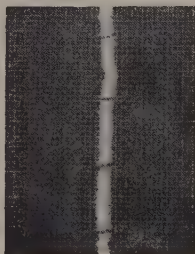
11.45



D II



D III



Experiência 7

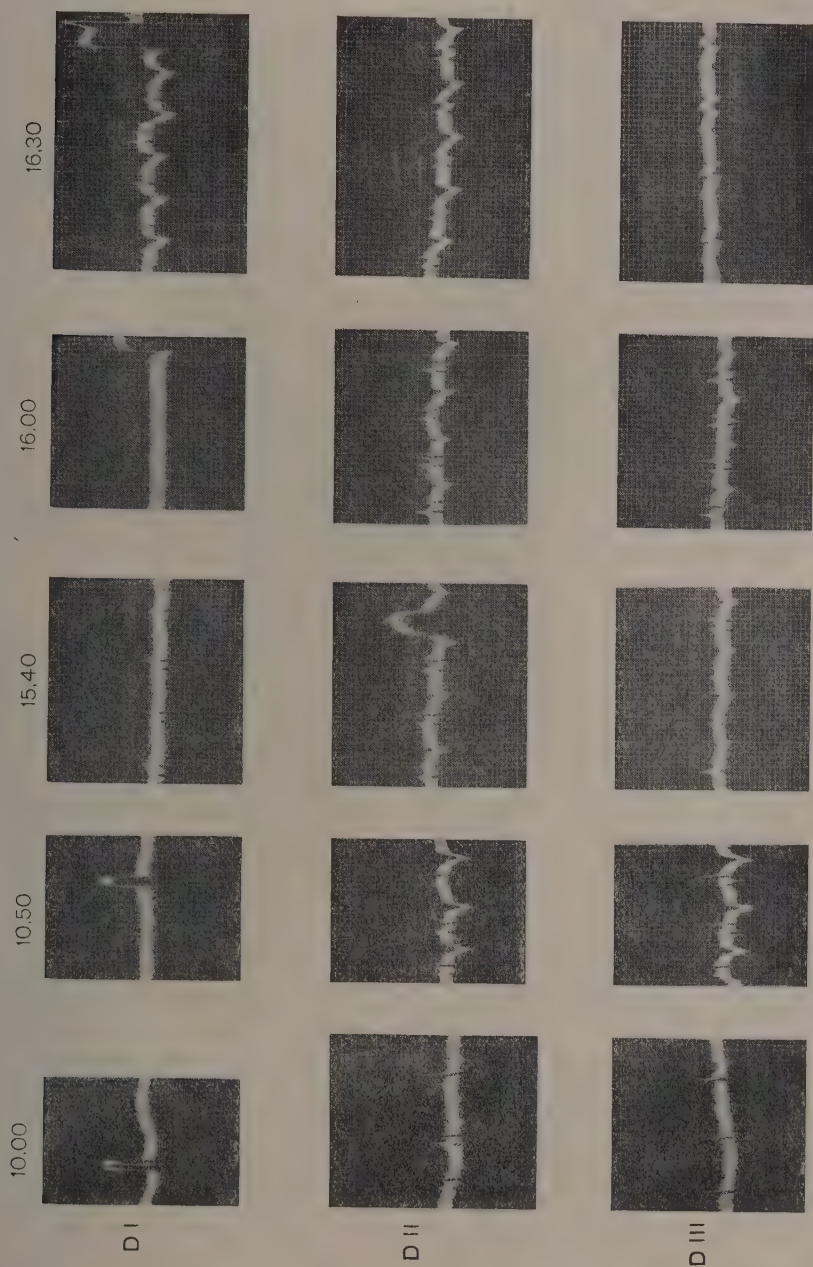
(Cão de 3.400 grs. Dia 26-II-1943)

- 10,00 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 136 batimentos por minuto. Arritmia sinusal. Eixo elétrico desviado para a direita. T_2 e T_3 negativos. $QT = 0''16$.
- 10,15 hs. — Injetou-se 4,8 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1%.
- 10,50 hs. — Vômitos e evacuações não sanguinolentas.
- 10,50 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 146 batimentos por minuto. Arritmia sinusal. T_2 e T_3 tomam o aspecto de onda coronária. $QT = 0''19 - 0''20$.
- 15,40 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 176 batimentos por minuto. Diminui a amplitude de T_2 e T_3 (continuam negativos). Observa-se o aparecimento de T_1 negativo. $QT = 0''20$.
- 16,00 hs. — Electrocardiograma: Inalterável.
- 16,30 hs. — Electrocardiograma: Frequência de, mais ou menos, 125 batimentos por minuto. Aparecem modificações na forma de QRS_2 , que tornam-se pequenos e espessados. As junções $RS-T_2$ e $RS-T_3$ fazem-se, mais ou menos, 2 mm. acima da linha isoeletrica, ao nível do pico de R. Há um exagêro da negatividade de T_1 . $QT = 0''20$.
- 17,00 hs. — Morte em convulsões.

Autópsia — Congestão da área esplanquinica e coração parado em diástole.

Histologia patológica — Coração: Nada digno de nota. Fígado: Congestão intensa do órgão. Todos os vasos, ainda os menores, estão dilatados e cheios de sangue. Discreta infiltração de polimorfos nucleares, generalizada. Focos de necrose, bem localizados, com formação de micro-abcessos.

EXPERIÊNCIA 7

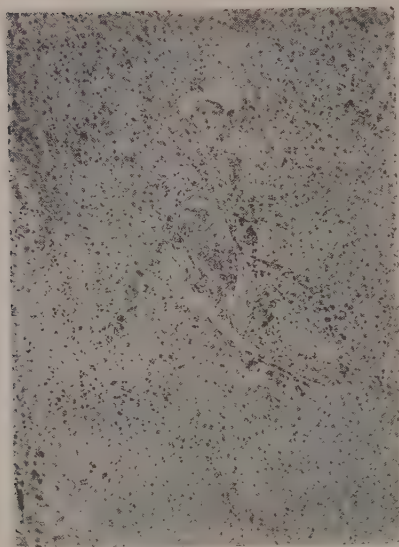




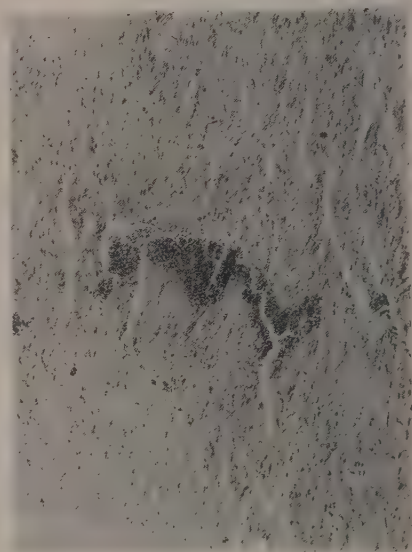
Experiência 10 — FÍGADO



Experiência 4 — CORAÇÃO



Experiência 8 — FÍGADO



Experiência 1 — CORAÇÃO



Cão n.º 10
Figado — 150 vezes

3 — *Parte humana* — Material, critério — Utilizámo-nos de 27 esquistossomóticos de nossa clínica particular, ou que nos vieram ter às mãos por gentileza de colegas, para contrôlo de tratamento. 19 dêles eram homens e 8, mulheres. Todos tinham exame de fezes, direto ou por concentração, positivos para ovos de esquistossoma de Manson. Clinicamente pertenciam ou à forma intestinal, ou à intestino-hepática, ou intestino-esplênica, ou à intestino-hepato-esplênica ou à intestino-hepato-esplênica-pulmonar (não entraremos em detalhes clínicos, uma vez que tais observações escapariam à finalidade do nosso trabalho). Submetidos os pacientes à terapêutica estibiada, acompanhamo-los sob o ponto de vista cárdio-vascular. Devemos dizer que não estabelecemos esquema padrão de tratamento: as doses eram dadas em função da tolerância do individuo. Também não empregamos invariavelmente os mesmos preparados. Ora nos utilizamos do tartáro emético, ora da Fua-dina, ora do Antimonil, etc., a maioria das vezes porém, prescrevemos o tãr-taro emético a 1%, por via endovenosa, em dias alternados. Quando possível, as doses eram as seguintes: 2, 4, 6, 8 centímetros cúbicos da solução e em seguida, 6 a 7 injeções de 10 cc. Como o dissemos, nossa atenção foi dedicada exclusivamente à ação dos compostos do antimônio sôbre o aparelho cárdio-vascular. Com êste fito, todos os pacientes eram instruídos sôbre as queixas cardíacas e acompanhados periodicamente com exames dêsse aparelho. Como complemento tiramos sistematicamente electrocardiogramas antes e durante o tratamento.

Resultados — Constatamos na quase unanimidade dos casos, acidentes de vários tipos: tosse espasmódica, náusea, vômito, tonteira, gastralgia, adinamia, artralgia, etc. O aparecimento dêsses sinais não se subordinava à quantidade de antimônio injetada e eram sempre de gravidade, ou melhor, intensidade muito variavel. Não estudaremos êstes acidentes, em particular, no presente trabalho, pelas mesmas razões que não entramos em detalhe da parte clínica. Passemos a examinar os dados referentes ao aparelho circulatório.

a) Pressões arteriais. Acompanhamos sempre nossos doentes com rigorosa determinação das pressões arteriais. Êste cuidado se justificava em vista dos resultados obtidos por diversos autores que, no laboratório, encontraram alterações para êste lado. Os nossos resultados são acordes com a experimentação. Devemos assinalar, no entanto, que nem sempre elas eram presentes e que, quando existiam eram pequenas, nunca atigindo mais de 15 milímetros de mercúrio, quer para a máxima quer para a mínima. A fim de ilustrar esta afirmativa, transcrevemos uma observação em que o manguito estava adaptado ao braço do paciente, a fim de que a medida fôsse rapidamente realizada.

Caso 1

N.º DA INJEÇÃO	Quantidade de tártaro emético	PRESSÕES	
		Antes	Depois
1	2 cc.	118/75	115/75
2	3 cc.	115/65	100/70
3	5 cc.	125/70	110/70
4	7 cc.	117/70	115/75
5	9 cc.	115/70	110/70
6	10 cc.	113/70	113/70
7	10 cc.	113/70	105/75
8	10 cc.	110/65	120/70
9	10 cc.	120/80	125/70
10	11 cc.	120/70	115/80
11	11 cc.	118/70	110/70
12	11 cc.	120/70	105/75

Da leitura destes resultados verifica-se que o trântaro emético determinou um abaixamento das pressões arteriais, não constante, logo após a injeção. As pressões eram, em média, de 117/73 antes e de 111/70 depois. A maior queda registrada foi de 15 milímetros na 2.º, 3.º e 12.º injeções. Na 8.º, houve elevação de 10 e na 9.º e 5.º, de 5 milímetros de mercúrio. Dêste modo, vemos que não houve uniformidade. Outrossim, as modificações eram passageiras e, a prova disto, é que as pressões das últimas injeções eram semelhantes às tomadas antes das primeiras.

b) *Ausculata*. Não constatamos qualquer anormalidade dos ruídos cardíacos, nem alterações do ritmo, nem aparecimentos de sopros.

c) *Frequência do pulso*. Em 67% dos casos observamos diminuição da frequência do pulso à medida que as doses eram aumentadas. No caso 3, por exemplo, ela baixou de 62 para 53; no 12 de 90 para 66.

d) *Electrocardiograma*.* Aqui residiram as mais constantes anomalias registradas. Nem uma só vez deixou o ecg de mostrar alguma alteração. Conforme se pode ver nos gráficos que publicamos, o segmento mais atingido foi o QRS-T e, mais particularmente, a onda T. Mostrou-se T, ora diminuído de amplitude, ora difásico, ora invertido. Não transcreveremos quadro estatístico do número de vezes em que encontramos esta ou aquela modalidade de anomalia, uma vez que o significado electrocardiográfico é o mesmo: sofrimento do miocárdio ventricular (221, 222). Além disso, não vemos também vantagens em traduzir em números o abaixamento da voltagem, porque, desde que êle seja real, também aqui a significação é idêntica. Além das anomalias de T, existiam, menos evidentes, modificações no espaço QT. É sabido que a sístole elétrica varia normalmente de acôrdo com a frequência. No entanto, nos casos 2, 5 e 9, por exemplo, podemos observar uma dissociação entre

(*) Só ilustramos 14 casos porque as modificações nos 27 eram de tal modo semelhantes, que êste número nos pareceu suficiente documentação.

ambos, expressa por alongamento da sístole elétrica. O significado deste alongamento ainda é discutido. Sabe-se que ele está presente em inúmeras eventualidades como na hipocalcemia, enfarte do miocárdio, etc., e, discute-se sua presença nos corações lesados de modo geral (221). Nos nossos casos, queremos parecer que tem significação patológica, em vista da concomitância de outras alterações. Ainda devemos salientar que as modificações da forma dos electrocardiogramas eram reversíveis, como se pode ver nos casos (vide fls. 43-55).

Comentários. Conclusões — Sem dúvida a sintomatologia que descrevemos dos cães injetados com doses tóxicas de tártaro emético, corresponde a um envenenamento antimonial agudo. Autores, como vimos, acreditam na ação do antimônio sobre as paredes capilares (226) e há quem diga (222) que a dilatação capilar é tão intensa que chega a provocar uma diminuição do volume do sangue circulante. Nos animais que trabalhamos, os fatos parecem corroborar esta hipótese. Parecem corroborar porque o electrocardiograma nos diz que o miocárdio foi profundamente lesado em sua fisiologia, e a histopatologia só nos dá alterações do tipo vascular. Sabe-se que a isquemia miocárdica, transitória ou definitiva, pode levar o indivíduo à morte, e pode também, como a maioria das vezes, dar alterações electrocardiográficas. Por outro lado, por isquemia, entendemos não só uma menor quantidade de sangue que circula em determinado território, como também uma deficiente oxigenação. Na verdade, o conceito atual de insuficiência coronária é triplíce: diminuição do influxo em virtude de estreitamento do vaso; diminuição da quantidade do sangue, independente do calibre normal das coronárias e, finalmente, diminuição do oxigênio do sangue circulante. A nosso ver as anomalias electrocardiográficas que encontramos só podem ter justificativa em um "deficit" de oxigenação. Assim é que, se examinarmos os traçados com maior cuidado, veremos que um fato chama atenção: as anomalias observadas não são fixas. Na experiência 5, por exemplo, a onda T, que no início era positiva, passou à negativa, para voltar a ser, pouco tempo depois, positiva. No cão 9, a junção RS-T era isolétrica, em seguida desnivelou-se para cima, voltando depois à linha básica. Mais ainda: as ondas T, de um para outro traçado, sofriam variações acentuadas em suas amplitudes, como podemos notar nas experiências 4, 5 e 10. Se se tratassem de lesões miocárdicas, em que o comprometimento estivesse na própria anatomia das fibras, possivelmente isto não se daria, porque tais lesões são, de regra, irreversíveis. É verdade que certas toxinas, das quais a diftérica é um exemplo, são capazes de, uma vez atingido o coração, determinar anomalias do Ecg, e que certos autores acreditam na reversibilidade destas alterações. Mas não é menos verdade que estas alterações não são susceptíveis de grandes modificações no curso de

poucas horas ou mesmo minutos, como nos casos que ora estudamos. Por isto mesmo somos levados a supor que as alterações descritas devem, com probabilidade, se enquadrar nas do tipo anóxico. Só alterações circulatórias deste tipo, não definitivas, poderiam explicar as variações, sem dúvida notáveis, que observamos nos Ecg dos cães envenenados pelo antimônio. Mas qual seria o tipo de alteração vascular? Evidentemente não é o caso de estenose, porque a histologia patológica nos teria mostrado.

Também não é o caso de diminuição da quantidade de oxigênio, estando o débito coronário normal, uma vez que esta eventualidade só seria possível estando o animal em atmosfera carencial do oxigênio. Assim, só nos resta a diminuição do sangue circulante nas coronárias. Este fato encontra apêio no vaso dilatação assinalada pela histologia patológica e de que, como falamos, tem sido imputada como capaz de diminuir o volume do sangue, não só aí, mais em todo o organismo. Poder-se-iam relacionar as modificações de forma do electrocardiograma como devidas a um "deficit" de oxigênio, mas ligadas a um estado pré agônico. Contra esta hipótese falam porém os traçados obtidos pouco tempo depois da injeção do tártaro emético e que, apesar de ainda estar os animais em ótimas condições físicas, elas já existiam.

Temos pois, para nós, que na morte pela intoxicação antimonial aguda, as alterações cardíacas gozam de papel de destaque. Discordamos porém da interpretação dada por Mainzer e Krause (213) em vários pontos. Em primeiro lugar, quando dizem que as modificações de forma do Ecg se devem à ação direta do antimônio sobre a fibra cardíaca. Já dissemos, na parte referente à farmacologia deste metaloide, que a sua toxidês é função de sua ação vaso dilatadora e, anatomia patológica mostrou bem este fato. A nosso favor falam ainda as experiências de Hassan (202), mostrando que, de todos os órgãos é justamente o coração o que menos quantidade de antimônio contem. E seria difícil explicar uma intoxicação por um elemento que só existisse em traços... Ainda discordamos de Maizer e Krause, quando dizem que a morte deve se dar por fibrilação auricular. Nos nossos casos, ela se deu por parada sinusal.

Do conjunto de observações que estudamos, somos levados a concluir que o antimônio, em doses terapêuticas, altera a fisiologia cárdio vascular. Altera por modificações nas pressões arteriais, na frequência do pulso e, principalmente por aquelas da forma do electrocardiograma. Foram estas sem dúvida as mais significativas. Comparando-as àquelas obtidas em cães em intoxicação aguda, notamos uma grande semelhança. Assim é que em ambas não foi notada qualquer modificação do sistema de condução e, o que é mais sugestivo, tôdas limitaram-se ao segmento QRS-T, com predominância para a onda T. Não há dúvida de que no animal as anomalias eram mais

acentuadas, mas temos para nós que esta acentuação é a única diferença que exista entre eles. As modificações de forma do electrocardiograma dos cães, já foi interpretada. A do homem comporta, a nosso ver, idêntica apreciação. O sofrimento miocárdico deve se relacionar a um "deficit" de oxigênção determinado pela diminuição do sangue circulante. Êste, por sua vez, deve estar ligado à estase, função do vaso dilatação.

Não resta dúvida de que o problema da morte determinada pelos anti-moniais não ficou inteiramente resolvido. Resta saber qual o mecanismo da bradicardia, qual o da vasodilatação. Várias hipóteses poderiam ser aventadas. A primeira delas, de que Oelkers é defensor, seria a de ação direta do antimônio sobre o centro do Vago. Não nos parece exata. Se isto se desse, como explicar que em alguns casos não há bradicardia? Poderia haver também ação estimulante sobre o centro vasomotor. Mas como explicar os casos em que os vasos do coração estavam em seus limites normais? Finalmente poder-se-ia supor uma ação direta do antimônio sobre as paredes dos vasos. E' a que nos parece mais provável.

O que ficou plenamente demonstrado é que o antimônio não tem ação exclusiva sobre os vasos esplaquínicos. E, mais que isto: êle determina no cão, por intoxicação aguda, modificações da forma do electrocardiograma de tal vulto que elas, por si, são capazes de explicar a morte. Além disso, o que a histologia patológica nos mostrou no fígado, fôram alterações sugestivas na verdade, mas que poderiam ou não determinar a morte. Assim, temos para nós que, na terapêutica estibiada, tão importante quando a proteção hepática é o contróle electrocardiográfico. E isto é tanto mais verdade que êle nos mostrou, "*in anima nobile*", em doses terapêuticas, modificações semelhantes as que levaram o cão à morte, em intoxicação aguda.

Caso 1

- 13/12/1943 — Electrocardiograma normal. Frequência de 63 batimentos por minuto. $QT = 0''37$ (Bazett).
- 23/12/1943 — Após 0,26 grs. de antimônio. Frequência de 62 batimentos por minuto. T_1 e T_2 aparecem com amplitude diminuída e T_3 isoeletrico. Nas derivações precordiais nota-se o aparecimento de T negativo em CF_1 e em CF_3 , DF_5 e CF_6 , a amplitude está diminuída. $QT = 0''36$ (Bazett).
- 4/ 1/1943 — Após 0,78 grs. de antimônio. Frequência de 72 batimentos por minuto. Nota-se que T, em DI diminue ainda mais em sua amplitude, em DII torna-se difásico e em CF_5 é negativo. $QT = 0'39$ (Bazett).

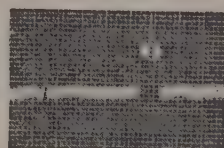
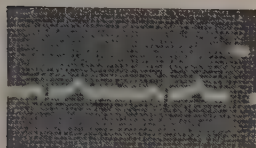
CASO 1

13-XII-1943

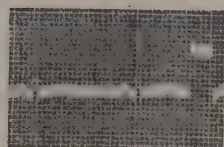
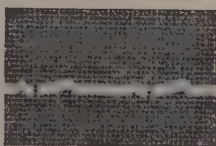
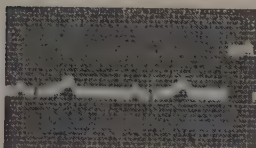
23-XII-1943

4-I-1944

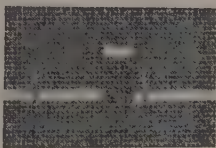
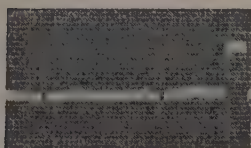
D I



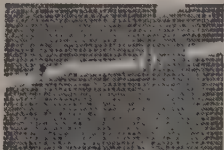
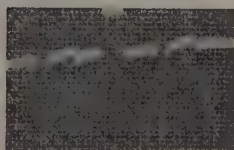
D II



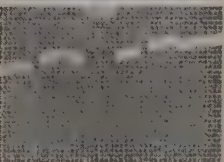
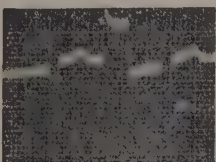
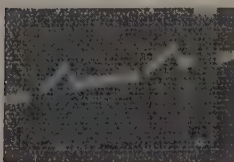
D III



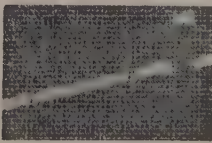
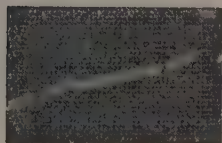
CF 1



CF 3



CF 5



CF 6



Caso 2

- 29/ 8/194 — Electrocardiograma normal. Frequência de 71 batimentos por minuto. $QT = 0''39$ (Bazett).
- 19/ 9/194 — Frequência de 65 batimentos por minuto. Há profundas modificações na onda T: tornou-se negativa em DI, quase isoeletrica em DII (ligeiramente difásica). Nas derivações do precórdio aparece negativa em CF_2 , de aspecto coronário em CF_3 e de difasismo acentuado em CF_5 . $QT = 0''50$ (Bazett).
- 10/10/194 — Alguns dias após a suspensão da medicação o electrocardiograma aproxima-se em sua forma ao tirado em 29/8/194. Frequência de 78 batimentos por minuto. $QT = 0''40$ (Bazett).

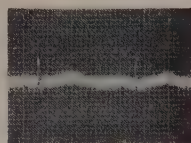
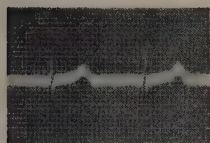
CASO 2

29-VIII-1942

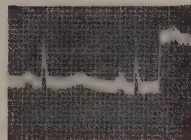
19-IX-1942

10-X-1942

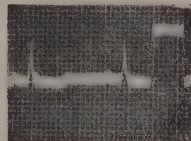
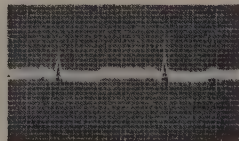
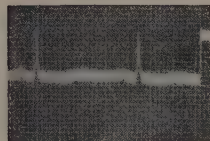
D I



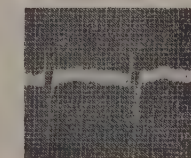
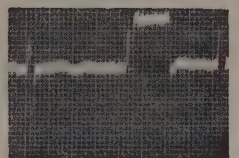
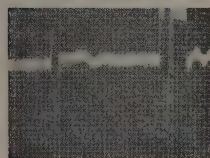
D II



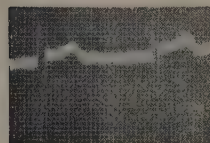
D III



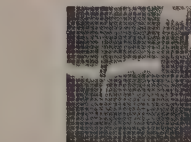
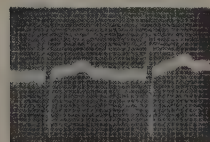
CF 1



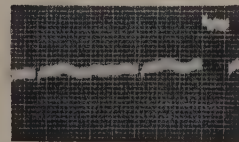
CF 2



CF 3



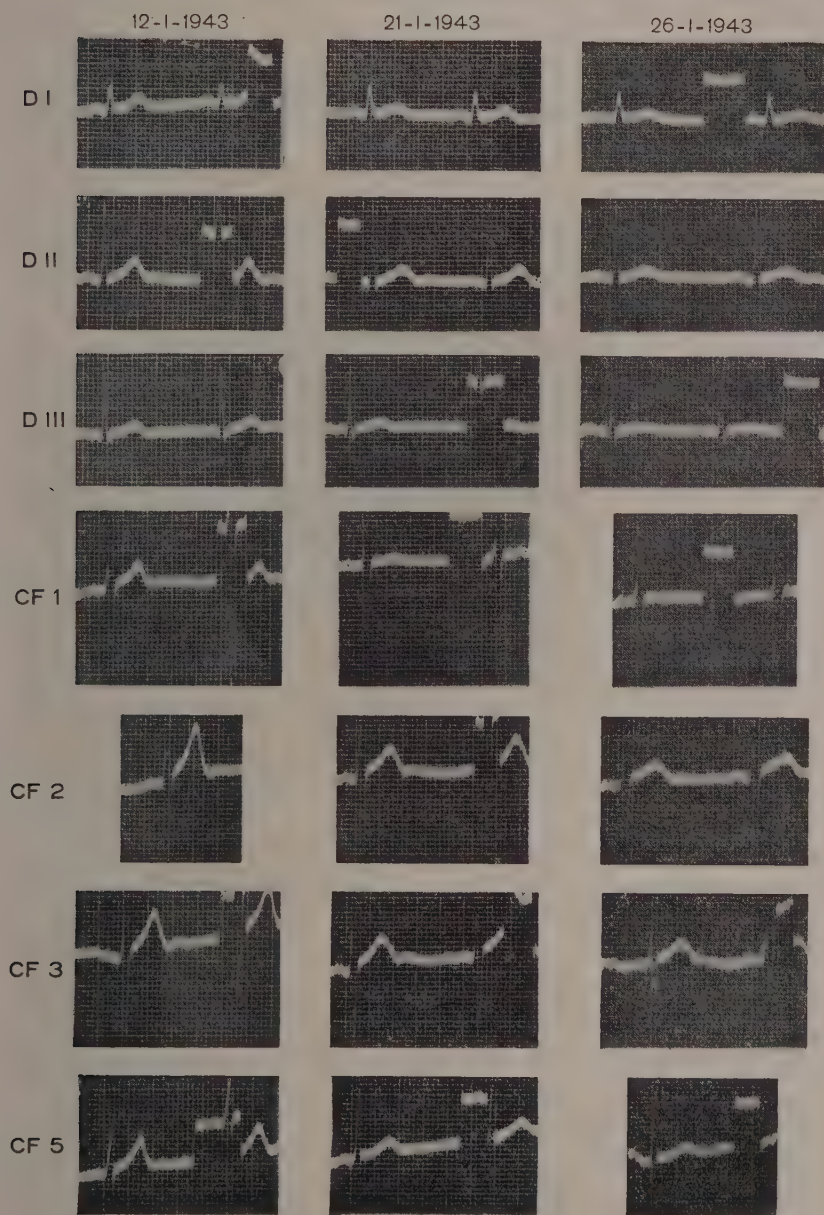
CF 5



Caso 3

- 12/ 1/1943 — Electrocardiograma normal. Frequência de 62 batimentos por minuto. $QT = 0''34$ (relativo).
- 21/ 1/1943 — Frequência de 57 batimentos por minuto. Nas derivações dos membros nota-se que T_1 e T_2 diminuíram de amplitude, e T_3 teve seu difasismo acentuado. Em tôdas as derivações precordiais a diminuição da amplitude de T é mais notável, principalmente em CF_1 , CF_2 e CF_3 . $QT = 0''34$ (relativo).
- 26/ 1/1943 — Frequência de 53 batimentos por minuto. Acentua-se a baixa voltagem de T_1 e T_2 ; T_3 é agora negativo e em CF_1 , isoelétrico. $QT = 0''34$ (relativo).

CASO 3



Caso 4

- 27/10/1943 — Electrocardiograma normal. Frequência de 68 batimentos por minuto. $QT = 0''34$ (Bazett).
- 2/11/1943 — Após 0,20 grs. de antimônio (20 cc. de tártaro emético a 1%). Frequência de 78 batimentos por minuto. Aparece uma bem acentuada diminuição da voltagem de T em DI, DII e DIII em relação ao traçado anterior. $QT = 0''36$ ($RR = 0''78$).
- 9/12/1943 — Após o tratamento. Electrocardiograma normal. Frequência de 78 batimentos por minuto. $QT = 0''40$ (Bazett).

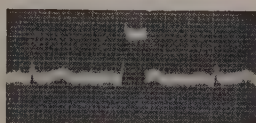
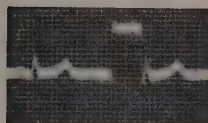
CASO 4

27-X-1943

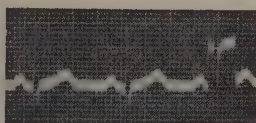
9-XI-1943

2-XII-1943

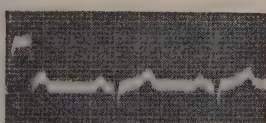
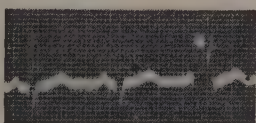
D I



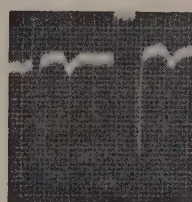
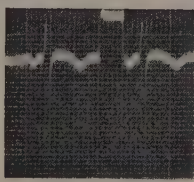
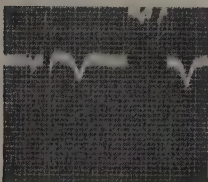
D II



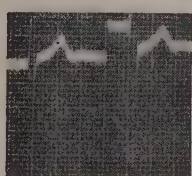
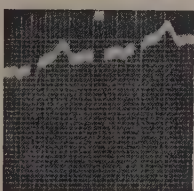
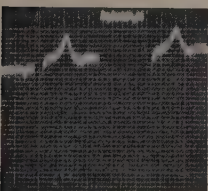
D III



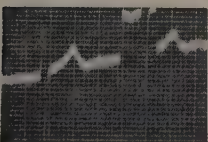
CF 1



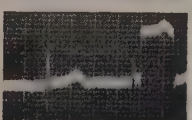
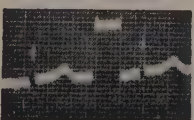
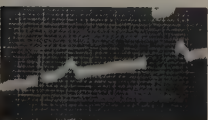
CF 2



CF 3



CF 5



Caso 5

- 16/11/1942 — Electrocardiograma normal. Frequência de 71 batimentos por minutos. QP = 0"35 (relativo).
- 9/12/1942 — Após 0,75 grs. de antimônio. Frequência inalteravel. T diminue de amplitude em DI, DII, DIII, CF₄ e CF₅. QT = 0"39 (relativo).
- 15/12/1942 — Imediatamente após o tratamento. A amplitude de T não se modifica. Frequência de 73 batimentos por minuto. QT = 0"42 (relativo).

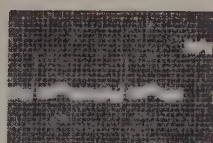
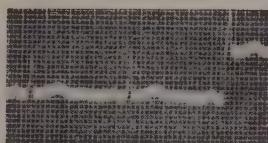
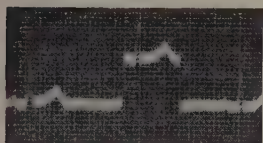
CASO 5

16-XI-1942

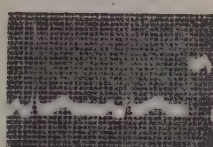
9-XII-1942

15-XII-1942

D I



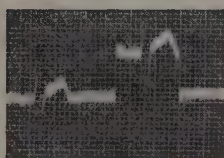
D II



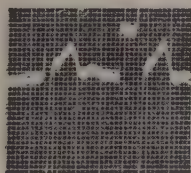
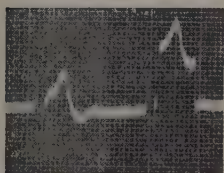
D III



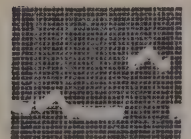
CF 1



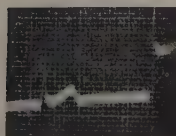
CF 1



CF 4



CF 5



Caso 6

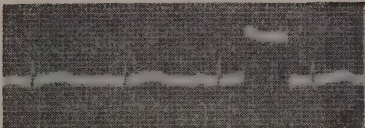
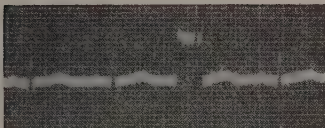
- 2/12/1943 — Electrocardiograma normal. Frequência de 88 batimentos por minuto. $QT = 0''43$ (relativo).
- 13/12/1943 — Traçado após 28,5 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1%. Frequência de 78 batimentos por minuto. Comparado com o electrocardiograma testemunho, nota-se QRS_1 diminuído em voltagem e QRS_2 e QRS_3 aumentados. A onda T é difásica em DIII, CF_5 e CF_6 . $QT = 0''40$ (relativo).

CASO 6

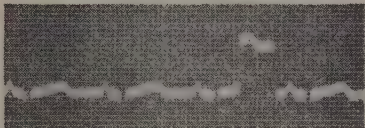
2-XII-1943

13-XII-1943

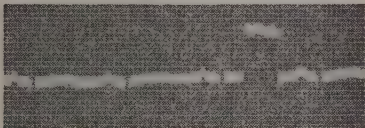
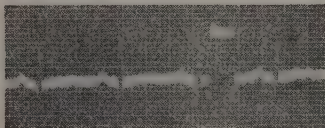
D I



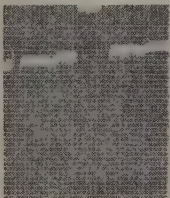
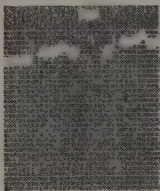
D II



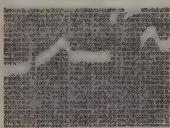
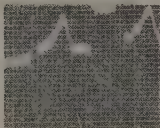
D III



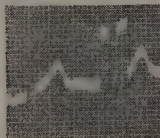
CF 1



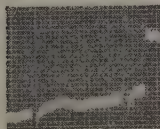
CF 2



CF 4



CF 5



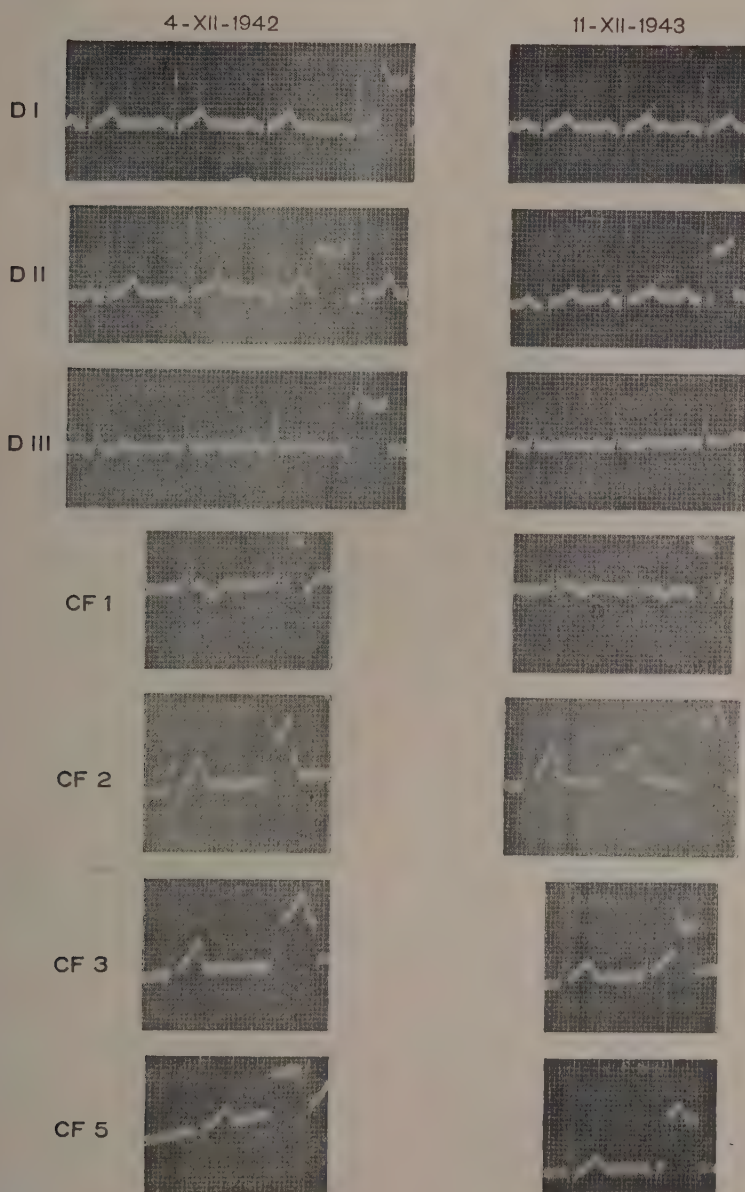
CF 6



Caso 7

- 4/12/1942 —Electrocardiograma normal. Freqüência de 81 batimentos por minuto. $QT = 0''37$ (Bazett).
- 11/12/1942 — Após 20 centímetros cúbicos de târtaro emético a 1%. Freqüência de 88 batimentos por minuto. Em relação ao traçado anterior observa-se diminuição de amplitude de T em DI, DII e CF_5 ; em DIII e CF_3 , tornou-se difásico. $QT = 0''39$ (Bazett).

CASO 7



Caso 8

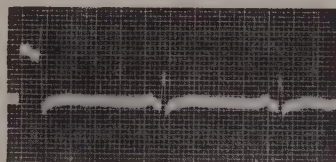
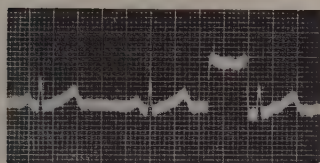
- 28/12/1942 — Electrocardiograma normal. Frequência de 69 batimentos por minuto. $QT = 0'39$ (Bazett).
- 15/ 1/1944 — Electrocardiograma tirado após administração de 20 centímetros cúbicos de târtaro emético a 1%. P_1 está entalhado e P_2 bifido. A onda T está negativa em DI, achatada em DII e em CF_5 . $QT = 0'40$ (Bazett).

CASO 8

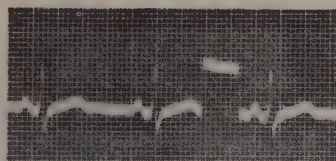
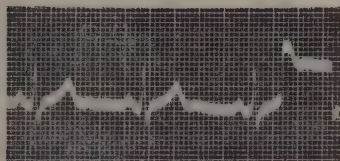
29-XII-1942

5-I-1944

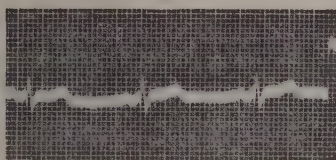
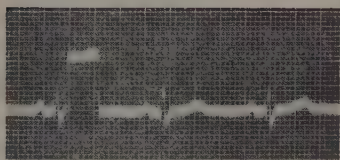
D I



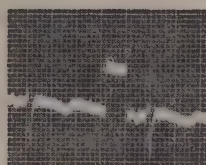
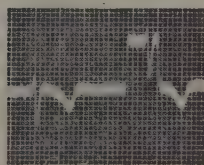
D II



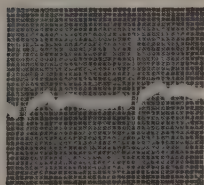
D III



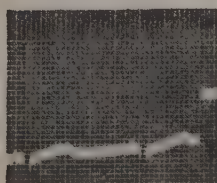
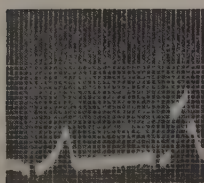
CF 1



CF 4



CF 5



Caso 9

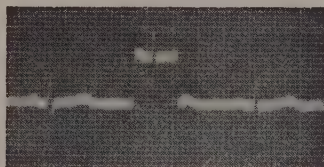
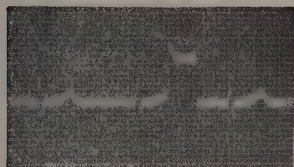
- 22/12/1943 — Electrocardiograma normal. Freqüência 78 batimentos por minuto. $QT = 0''36$ (Bazett).
- 11/12/1943 — Electrocardiograma tirado após 0,20 grs. de antimônio. Nota-se que T_1 e T_2 tornaram-se achatados e T_3 negativo. Nas derivações precordiais é também observada a diminuição de amplitude de T (CF_1 , CF_3 e CF_5). A freqüência é de 76 batimentos por minuto. $QT = 0''42$ (Bazett).

CASO 9

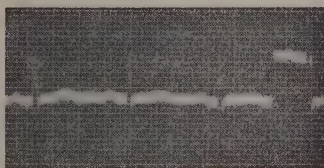
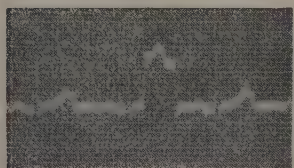
22 - XI - 1943

11 - XII - 1943

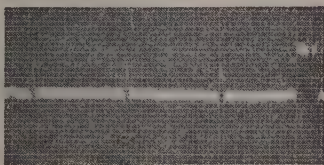
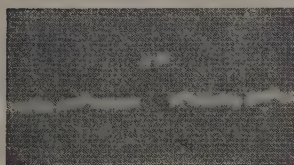
D I



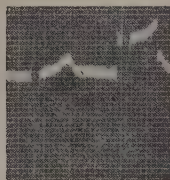
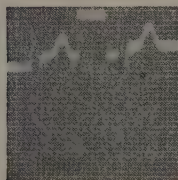
D II



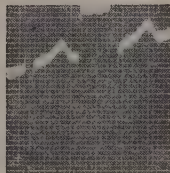
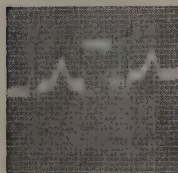
D III



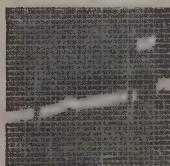
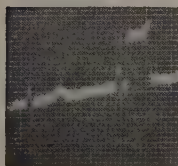
CF 1



CF 3



CF 5



Caso 10

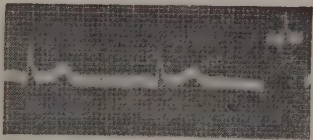
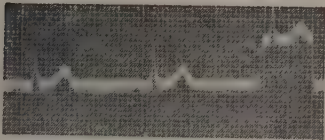
- 10/10/1942 — Electrocardiograma antes do tratamento. Frequência de 62 batimentos por minuto.
- 20/10/1942 — Electrocardiograma após 8 injeção de tártaro emético a 1% (30 cc.). Observa-se nítida diminuição de amplitude de T_1 , T_2 e T_3 .

CASO 10

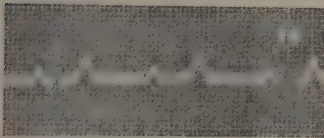
10-X-1942

20-X-1942

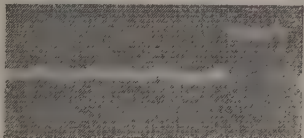
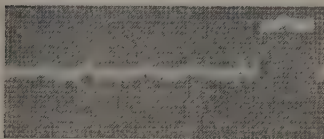
D I



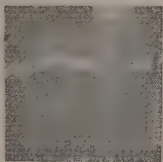
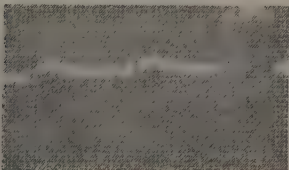
D II



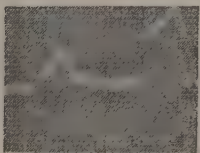
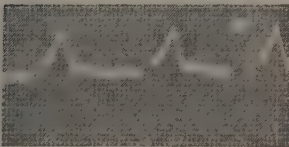
D III



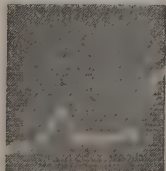
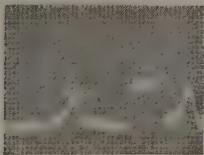
V 1



V 2



V 3



CF 5



Caso 11

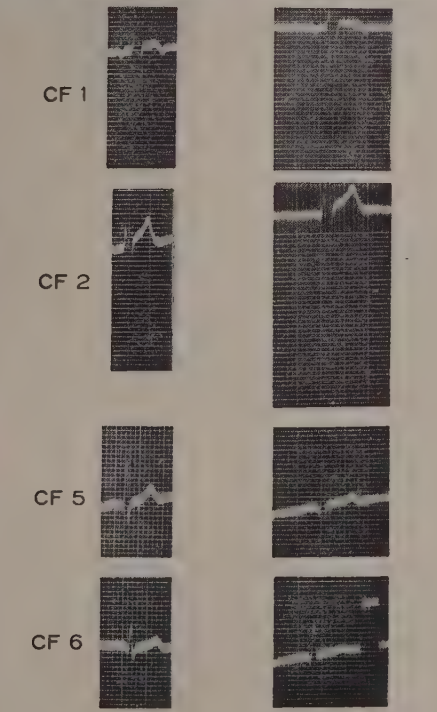
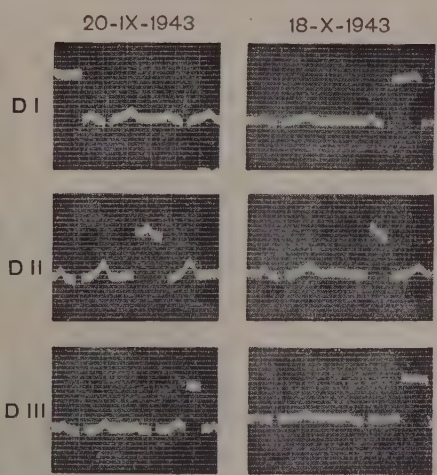
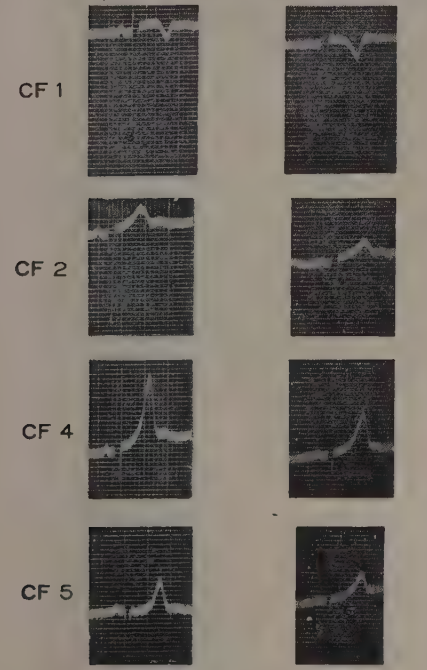
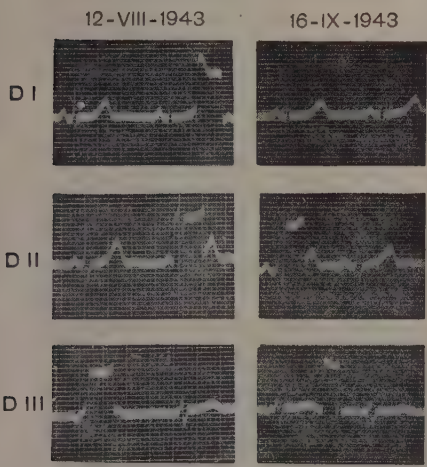
- 12/ 8/1943 — Electrocardiograma normal. Frequência de 73 batimentos por minuto. $QT = 0''40$ (Bazett).
- 16/ 9/1943 — Electrocardiograma após 10 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1%. Frequência de 73 batimentos por minuto. Observa-se diminuição da voltagem da onda T nas derivações dos membros e nas precordiais (nestas últimas ela é mais notável em CF_4). $QT = 0''40$ (Bazett).

Caso 12

- 20/ 9/1943 — Electrocardiograma normal. Frequência de 90 batimentos por minuto. $QT = 0''43$ (Bazett).
- 18/10/1943 — Electrocardiograma: Frequência de 66 batimentos por minuto. Nota-se diminuição da amplitude de T nas três derivações dos membros e em CF_5 e CF_6 . $QT = 0''38$ (Bazett).

CASO 11

CASO 12



Caso 13

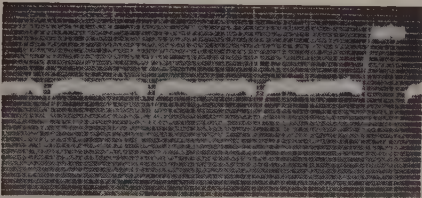
- 1/ 8/1943 — Ritmo de comando sinusal, regular, com frequência de 76 batimentos por minuto. $QT = 0''40$ (Bazett).
- 28/ 8/1943 — Electrocardiograma tirado após 070 grs. de antimônio. Frequência de 80 batimentos por minuto. Observa-se o aparecimento de ligeira modificação de forma de P_2 , que tornou-se ponteagudo. QRS_2 aumentou de amplitude. T_1 e T_2 estão negativos e T_3 difásico. Em CF_4 a onda T é negativa. $QT = 0''40$ (Bazett).

CASO 13

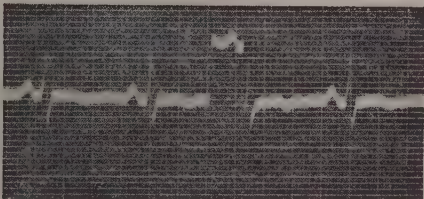
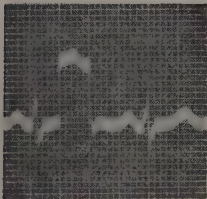
1-VII-1943

28-VII-1943

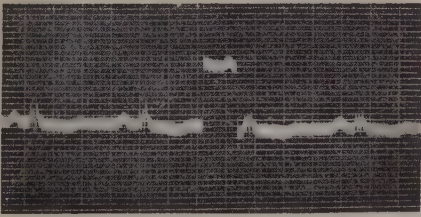
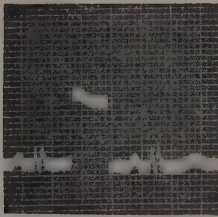
D I



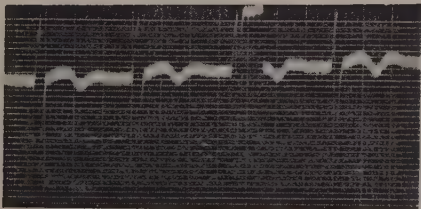
D II



D III



CF 4



Caso 14

- 12/II/1943 — Antes do tratamento. Ecg normal.
- 22/II/1943 — Após 30 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1%. Frequência de 63 batimentos por minuto. T_1 diminui de amplitude, T_2 está difásico e T_3 negativo.
- 5/II/1943 — Após 80 centímetros cúbicos de tártaro emético a 1%. Frequência de 62 batimentos por minuto. Diminui ainda mais a amplitude de T_1 , que agora é quase negativo. T_2 e T_3 são negativos.

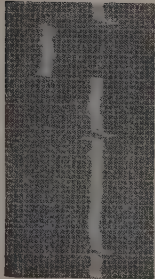
CASO 14

12 - II - 1943



D I

22 - II - 1943



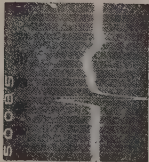
D II



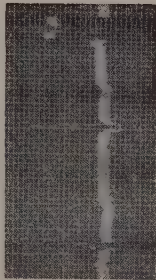
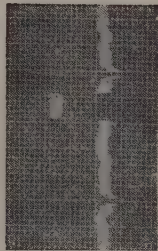
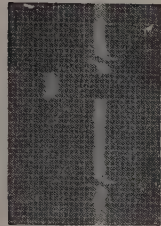
D III



CF 3



5 - III - 1943



CAPÍTULO IV

Há uma forma cardíaca de esquistossomose mansônica?

1. *Introdução* — Poucos casos existem registrados na literatura de lesões miocárdicas produzidas pelo esquistossoma.

No Brasil, na longa lista de trabalhos consultados, só uma vez vimos referência a esta possibilidade (47). É preciso notar, porém, que tal afirmativa partiu sem fundamento anatomopatológico e, parece mesmo, mais hipótese que fato concreto.

Clark e Graef (188) encontraram uma vez, em ventrículo direito hipertrofiado, ovo do parasito.

Recentemente, Antônio Sanabria (227) publicou um artigo sobre "El electrocardiograma en la miocarditis bilharziana" e, por êle, tivemos ciência de trabalhos venezuelanos em que a miocardite esquistossomótica era evidenciada, não só em experiências com animais, mas também em casos clínicos, com comprovante anatomopatológica. O próprio autor encontrou modificações do electrocardiograma em 10 de 15 casos necropsiados.

Até a leitura dêste trabalho estávamos convencidos de que o ovo do esquistossoma só excepcionalmente tinha localização miocárdica. Contudo, há uma grande distância entre não existir habitualmente esta localização do parasito e não existirem alterações cárdio-vasculares na esquistossomose. Estas foram descritas, entre nós, por José Silveira (156) e Alves Meira (121). Silveira diz que os ovos do parasito são levados ao pulmão pela artéria pulmonar e que os seus últimos ramos são obstruídos, dando lugar a processos reacionais locais que vão de simples espessamentos até a arterite obliterante; quando o número de vasos comprometidos é grande, evidentemente, o sangue que corre pela artéria encontra uma barreira à sua passagem e, a consequência disto, é a sobrecarga de trabalho do coração direito, que caba por se tornar insuficiente. O caso relatado por Meira foi enquadrado clínica, radiológica e electrocardiograficamente em hipertensão arterial da pequena circulação, com repercussão cardíaca; filiou-a a uma endocariterite obliterante primitiva da artéria pulmonar e seus ramos, de origem esquistossomótica.

Day (190) é também de opinião que a esquistossomiase seja capaz de dar sintomas cardiovasculares devidas ao comprometimento pulmonar. Neste sentido, publica uma observação.

2. *Contribuição* — Haveria uma forma cardíaca da esquistossomiase mansônica nos moldes a que, por exemplo, existe na Tripanozomíase Americana?

Da leitura dos trabalhos que citamos é forçoso concluir que o esquistossomo é capaz de determinar uma miocardite. Seria esta localização comum? Se fôsse, por certo teríamos muito maior número de casos comprovados, tendo-se em vista a quantidade de exame anatomopatológicos realizados em todo o mundo. Contudo, poder-se-ia admitir que o pequeno número de casos registrados fôsse consequência da não realização de um exame clínico especializado do aparelho cárdio vascular. Esta possibilidade, se bem que possível, nos parecia remota. De qualquer modo resolvemos estudar, com redobrado cuidado, todos os esquistossomóticos que nos viessem ter às mãos, tendo em vista o aparelho cárdio vascular. Tivemos oportunidade de examinar 43 dêles. Pertenciam às mais variadas formas clínicas: intestinais, intestino-hepáticas, intestino-hepato-esplênicas e intestino-hepato-esplênico-pulmonar. A todos êles procedemos um cuidadoso exame especializado, a que não faltou o electrocardiograma. O resultado foi 100% branco. Nada constatamos que pudesse sugerir um comprometimento miocárdico.

Não satisfeitos com a clínica e o seu complemento — o electrocardiograma — fomos à anatomia patológica. Fizemos uma revisão de vinte e duas necropsias realizadas no Departamento de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina da U. M. G. (Octávio de Magalhães, professor interina), de esquistossomóticos. Encontramos assinaladas as mais variadas localizações do ovo do parasito: ileo, cecum, reto, figado, pulmão, ovário, testículo, bexiga, etc., etc., mas nem uma só vez constatamos a presença do granuloma no coração.

3. *Conclusões* — Do número de casos clínicos rigorosamente estudados e das necropsias revistas, podemos concluir que:

- a) em Belo Horizonte, a localização do ovo do esquistossoma de Manson no coração não foi encontrada;
- b) em Belo Horizonte, clínica e electrocardiogramamente, não se constatou sinais de padecimento miocárdico imputavel a esta parasitose.

SUMÁRIO

Os autores dividem o trabalho em quatro capítulos:

Capítulo I — Tratam das origens da esquistossomose no Brasil. Procuram evidenciar que os argumentos existentes a favor da origem africana da moléstia são falhos. Põem em dúvida esta procedência e levantam a hipótese da natureza autóctone da moléstia. Publicam um mapa epidemiológico do Estado de Minas Gerais.

Capítulo II — Citam 176 trabalhos brasileiros sobre a moléstia, visando facilitar os nacionais que, em futuro, se interessem por uma ou outra face do problema.

Capítulo III — Focalizam os casos de morte determinadas pelos antimoniais na terapêutica da parasitose de Manson. Estudam as ações do antimônio sobre os diversos órgãos e aparelhos e, em especial, sobre o coração e vasos. Dão os resultados obtidos no curso de 7 experiências em cães com doses tóxicas e 27 observações humanas com doses terapêuticas. Concluem que o antimônio tem ação vaso-dilatadora. Esta, ao nível do coração, é extensa e intensa e dá lugar, possivelmente por diminuição do sangue circulante, que por sua vez diminui a oxigenação, a fenômenos de sofrimento miocárdicos, revelados electrocardiograficamente. Ilustram o trabalho com seis microfotografias.

Capítulo IV — Estudam a localização miocárdica do ovo do parasito, discutindo a possibilidade de existir uma forma cardíaca da doença. Seus argumentos se fundamentam em 43 indivíduos examinados clínica e electrocardiograficamente e na revisão de 22 necropsias. Concluem que em Belo Horizonte nada foi encontrado, para o lado do aparelho circulatório.

TRABALHOS BRASILEIROS

- 1 — ALMEIDA, Elpidio
1924. "A eschistosomose mansônica na Paraíba". Brasil med. 38 (1): 307-308.
- 2 — ALMEIDA, Elpidio
1917. "Contribuição ao estudo da schistosomiasse mansônica". Tese| Rio de Janeiro.
- 3 — BALDUINO, Corinto
1930. "Helmintismo pulmonar e bronquite dependentes de helmintose intestinal". Tese, Bahia.
- 4 — AMARAL, A. Dácio F., & LIMA, Plínio
1941. "Sobre o encontro de exemplares adultos de "S. Mansoni", na cavidade intestinal em casos de autopsia". Brasil med. 55 : 237-240.
- 5 — AMARAL, Afrânio
1915. "Ancylostoma. Eschistosoma". Gazeta Médica da Bahia, 47 (4) : 175-180.
- 6 — ANDRADE, Cesário de
1937. "Manifestações oculares nas Doenças Tropicais". Arquivos de Clínica Oftalmológica e Oto-Rino Laringológica, págs. 35-39.
- 7 — ANDRADE, Cesário de
1940. "Oftalmologia Tropical". Págs. 93-101. Rio (Rodrigues & Cia.)
- 8 — ARAGÃO, R. Moniz de
1938. "Incidência Verminótica na População da João Pessoa". Brasil méd. 52 : 679-680.

-
- 9 — ARANTES, Antônio
1923. "Sôbre dois casos de Schistosomose autóchtones em Santos". Anais Paulistas de med. e cir., 14 (9) : 95-96.
- 10 — ARANTES, Antônio
1924. "Il cascs autochtones de schistosomose, em Santos". Bol. Soc. de med. e cir. de São Paulo, 7 (7) : 64-65.
- 11 — ARANTES, Antônio
1923/24. "Schistosomose em Santos". Bol. Soc. de med. e cir. de Santos, 3 (1) : 20-23.
- 12 — ARAUJO, Eduardo de
1921. Localizações extra-intestinaes de verminoses (*Schistosomum Mansoni*) com apresentação de preparados". Gazeta Médica da Bahia, 52 (8) : 417-426.
- 13 — BALENA, Alfredo
1935 "Sôbre um caso de esplenomegalia schistosomotica". Minas Médica, 2 (5) : 103-113.
- 14 — BARBOSA, Silvio dos Santos.
1936. "Estudos sôbre a schistosomose mansonii". Rev. brasil. de med. e far., XII (3-4) : 77-93.
- 15 — BARROS, J. Rezende de
1935. "Schistosomiasis mansonii". Rev. med. de Minas, I:25-44, 1934: 2:33-68.
- 16 — BARROS, José de Rezende.
1936. "Novas contribuições ao estudo da "Schistosomosis mansonii" no município de Rio Casca (Estado de Minas Gerais). Considerações gerais". Rev. med. de Minas, 2(25):25-32.
- 17 — BARROS, José de Rezende.
1936. "Novas contribuições ao estudo da "Schistosomiasis mansonii" no município de Rio Casca (Estado de Minas Gerais). Formas clinicas. Localizações pulmonares". Rev. med. de Minas, 3(33):5-32.
- 18 — BARROS, José de Rezende.
1936. "Novas contribuições ao estudo da "Schistosomiasis mansonii" no município de Rio Casca (Estado de Minas Gerais). Formas clinicas." Rev. med. de Minas, 3(32):19-41.
- 19 — BARROS, Nelson Vieira de
1938. "Nota sôbre o achado de schistosoma mansonii na cavidade intestinal, em casos de autopsia". Rev. biol. e hig., 9(1) : 6-7.
- 20 — BEM, Possidonio da Silva.
1928. "Histopatologia pulmonar na doença de Manson-Pirajá da Silva". Tese. 1 volume de 51 págs. Livr. e Tip. do Comércio. Bahia.

- 21 — BEZERRA Coutinho, Aluizio.
1935. "Contribuição ao estudo da ação cancerígena do *Schistosomum mansoni* (Sambon 1907)." Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Recife para a livre-docência da cadeira de Patologia Geral. 1 vol. de 32 págs.
- 22 — BITTENCOURT, Herval T.
1933. "O tratamento da esquistosomose Manson-Pirajá da Silva pela Fuadina". Bahia med. Abril.
- 23 — BRANDÃO FILHO, A.
1921/22. "Tumor abdominal determinado por bilharziose hepato-biliar". Clínica Cirúrgica. Volume 1, 130-135.
- 24 — CALDAS, José Mario
1940. "Schistosomose em Proctologia". Brasil med., 54 : 535-536, (32).
- 25 — CALDAS, José Mario
1940. "Recto-Sigmoidite schistosomótica". Brasil méd. 54 : 239-242, (13).
- 26 — CAÑADO, J. Romeu
1943. "Schistosomose mansoni. Estudo Clínico e Terapêutico". Brasil méd., 57 : 348-3.
- 27 — CAÑADO, J. Romeu
1940. "Estudo sobre a frequência dos parasitos intestinais humanos". Brasil méd., 54 : 551-558.
- 28 — CARDOSO, Eleyson
1923. "Contribuição ao estudo da schistosomose no Estado de Sergipe". Brasil méd., 37 (11) : 239-240.
- 29 — CARINI, A.
1919. "Da schistosomose". Bol. soc. de med. e cir. de São Paulo, 2(6):129.
- 30 — CARVALHO, Anísio Circundes de
1908. "A propósito da Schistosomíase na Bahia". Brasil méd., 22(43) : 421-423.
- 31 — CHAGAS, E.
1938. "Estudos sobre as grandes endemias do Brasil". Hospital 14 (6) : 1323-1353.
- 32 — COELHO, Barros, & Marques, Clovis
1939/40. "Contribuição ao estudo da esquistosomose de Manson". An. Fac. de med. - do Recife, VI-VII (6-7):5-42.
- 33 — COELHO, Barros
1942. "A esquistosomose no Nordeste". Publ. méd., 14 : 23-28.

- 34 — CONI, Antônio C.
1933. "A doença de Manson-Pirajá da Silva (esquistossomose intestinal) no sudoeste da Bahia (Considerações em torno de 16 casos)". *Rev. méd. Bahia*, 1(7) : 193-203.
- 35 — COSTA, Alexandre Leal
1931. "Doença de Manson-Pirajá da Silva". Tese inaugural. 1 volume de 152 páginas. Tip. Ideal. Bahia.
- 36 — COUTINHO, Bezerra
1938. "Notas sobre a ocorrência do planorbis olivaceus Spix, 1827, na localidade de Pontezinha, Pernambuco". *Neurobiologia*, 1(2) : 212-214.
- 37 — DUARTE, Abelardo
1937. "Esquistossomose mansonii". *Jornal Pediat.*, 4(10) : 423-447, e (11) : 515-537.
- 38 — FALCÃO, Edgard de Cerqueira
1925. "Breve apreciação sobre a obra de um Parasitólogo baiano". *Ciência Médica*, 3(6) : 430-435.
- 39 — FERNANDES, Martiniano, & LAPA, Romulo
1941. "Quistosomose de Manson com localização ovariana associada à hiperplasia glandular cística do endométrio". *An. brasil. de ginec.*, 11, 427-435.
- 40 — FERRARI, Felicio
1937. "Um caso de hematemese e Schistozomose". *Medicamenta*, 16(169) : 21-32.
- 41 — FIGUEIREDO, Alvaro Santino de Castro
1919. "Doença de Manson Pirajá da Silva". Tese inaugural. 1 vol. de 110 págs., Escola Tipográfica Salesiana, Bahia.
- 42 — FIGUEIREDO, José de
1943. "A resistência das hemátias na doença de Manson-Pirajá da Silva". *Rev. med. Bahia*, 11(5) : 124-129.
- 43 — FIGUEIREDO, José de
1942. "A reação de Takara-Ara na Doença de Manson-Pirajá da Silva". *Rev. méd. Bahia*, 10 : 224-230.
- 44 — FIGUEIREDO, José de
1942. "A hemossedimentação na doença de Manson-Pirajá da Silva". *Rev. méd. Bahia*, 10(4) : 87-92.
- 45 — FIGUEIREDO, José de
1942. "Hematologia da doença de Manson-Pirajá da Silva". *Bahia, méd.*, 13(4) : 79-82.

- 46 — FILHO, Rocha
1936. "A Saúde Pública em Alagoas". Bol. Ofic. san. panam. 15 : 1169-1172.
- 47 — FONSECA FILHO, Olympio
1931. "Vermínoses — sua Profilaxia". Rev. med. cir. do Brasil, 39 : 105-131.
- 48 — FRÓES, João A. G.
1909. "Schistosomose rectal na Bahia". Brasil méd., 23 (5) : 41-42.
- 49 — FRÓES, João A. G.
1908. "Schistosomose retal na Bahia." Brasil méd. 22(38):371-373.
- 50 — GAMA, Lauro Lins
1936. "Schistosomose de Manson". Medicina Acadêmica, 2(6) : 7-17.
- 51 — GESTEIRA, Martagão
1922. "Um caso de schistosomose com manifestações cutâneas". Brasil méd., 36 (18):230-233.
- 52 — INACIO, Luiz
1940. "Hiperesplenias crônicas hipomiélicas". Rev. méd. de Pernambuco, 10(3): 77-94.
- 53 — JANSEN, Geth.
1943. "Observações sôbre o combate à Esquistosomose humana em Pernambuco, no município de Catende." Mem. I. O. Cruz, 39(3):335-347.
- 54 — LIMA, Orlando de Castro.
1935. "Perturbações nasais no curso da esquistosomose". Bahia méd., 6(2) : 27-30.
- 55 — LINS, Meira, & WANDELEY, Fernando
1935. "Geografia Médica da Esquistosomose em Pernambuco". Rev. méd. de Pernambuco, 5(2) : 43-92.
- 56 — LOPES, Cid Ferreira
1939. "A Schistosomose intestinal em Teófilo Otoni". Brasil méd., 53 : 1013-1017.
- 57 — LUTZ, Adolpho
1916. "Observações sôbre a evolução do "Schistosomum Mansoni" Brasil méd., 30(49):385-387.
- 58 — LUTZ, Adolpho.
1917. Observações sôbre a evolução do "Schistosoma mansoni". Brasil méd., 31 : 81-82 e 89-90.
- 59 — LUTZ, Adolpho.
1918. "Caramujos de água doce do gênero Planorbis, observados no Brasil". Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 10(1) : 65-82.

- 60 — LUTZ, Adolpho, & PENNA, Oswino
1918. "Estudos sobre a Schistosomatose, feitos no Norte do Brasil por uma comissão do Instituto Oswaldo Cruz". Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 10(1):83-84.
- 61 — LUTZ, Adolpho.
1919. "O Schistosomum Mansoni e a Schistosomatose segundo observações, feitas no Brasil". Mem. Inst. Oswaldo Cruz, XI(1):121-155.
- 62 — LUTZ, Adolpho und LUTZ, G. A.
1929. "Bilharziasis oder Schistosomuninfektionen". Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. W. Kolle, R. Kraus, P. Uhlenhuth. Sechster Band. S. 873-906. Gustav Fischer und Urban Schwarzenberg.
- 63 — LUTZ, Adolpho.
1934. "Transmission du Schistosoma mansoni dans l'État de Minas Gerais (Brésil) par le Planorbis centimentralis". — Compt. ren. Soc. de biol. 116: 1149-1150.
- 64 — LUZ, Fernando
1940. "Câncer do útero com schistosoma". Revista de Ginecologia e Obstetrícia 34(11): 406-407 (Comunicação feita à Sociedade de Ginecologia da Bahia em 8-XI-1940).
- 65 — MADEIRA, Alcantara
1930. "Um pouco de história sobre o uso do antimônio". Publ. méd., 1(8): 9-14.
- 66 — MACIEL, Heraldo
1924. "A crise leucocitária no tratamento da schistosomose". Arq. Inst. Vital Brasil, 2(11): 105-120.
- 67 — MACIEL, Heraldo
1941. "Esquistossomose e cosmologia". Arq. Brasil méd. Naval. 2(7): 307-317.
- 68 — MACIEL, Heraldo
1926. "A ovometria na schistosomose intestinal". Ciência Médica, 4(6): 282-284.
- 69 — MACIEL, Heraldo
1924. "Contribuição para o estudo da longevidade do Schistosoma mansoni e para o conhecimento da sua geografia, no Brasil". Arq. do Hospital da Marinha, 1(1): 5-9.
- 70 — MACIEL, Heraldo
1940. "As esquistossomoses no Brasil". Arq. Brasil. de méd. Naval. 1(2): 5-9.
- 71 — MACIEL, Heraldo
1936. "Helmintos e Helmentoses do Homem, no Brasil". Imprensa Naval, Rio de Janeiro, 1 vol. de 404 págs.

- 72 — MACIEL, Heraldo
1936. "A evolução do estudo das helmintoses do homem, no Brasil". *Brasil méd.*, 50(48) : 1035-1037.
- 73 — MACIEL, Heraldo
1935. "Dez anos de campanha anti-helmintica". *Hospital*, 7:1383-1410.
- 74 — MACIEL, Heraldo
1935. "Aspectos da esquistosomose intestinal, no Brasil". *Brasil méd.*, 39(31) : 685-692.
- 75 — MACIEL, Heraldo
1931. "Distribuição geográfica da Esquistosomose intestinal, no Brasil, e seu índice de infestação". IV conferência Sul Americana de Higiene, Microbiologia e Patologia. 1.º vol., 235-238. Tip. do Instituto Oswaldo Cruz.
- 76 — MACIEL, Heraldo
1931. "Sobre o emprêgo da Fuadina no tratamento da esquistosomose intestinal". *Rev. méd. cir. do Brasil*, 39 : 43-52.
- 77 — MACIEL, Heraldo
1930. "Estudo Clínico e Therapêutico da Esquistosomose Intestinal". Tese de concurso à Docência Livre de Medicina Tropical. 1 volume de 162 págs. Rio de Janeiro, 1930.
- 78 — MACIEL, Heraldo
1929. "Contribuição ao estudo da distribuição geográfica da esquistosomose intestinal, no Brasil". *Ciência Médica*, 7(10) : 514-516.
- 79 — MACIEL, Heraldo
1929. "Sobre a freqüência da pseudò-Disenteria eschistosomótica na marinhagem brasileira". *Ciência Médica*, 7(10) : 512-513.
- 80 — MACIEL, Heraldo
1929. "O tratamento de esquistosomose intestinal no Hospital da Marinha". *Ciência Médica*, 7(1) : 20-24.
- 81 — MACIEL, Heraldo
1928. "Sobre o tratamento da eschistosomose intestinal". *Ciência Médica*, 6(12) : 578-601.
- 82 — MACIEL, Heraldo
1925. "Contribuição para o estudo da Schistosomose intestinal". 1 vol. de 147 páginas. Brasil.
- 83 — MACIEL, Heraldo
1925. "Alguns dados ovométricos do Schistosoma Mansoni". *Arq. Inst. Vital Brasil*, 3(2) : 113-125.

- 84 — MACIEL, Heraldo
1929. "O Problema Brasileiro da Esquistossomose intestinal". Anais do Quinto Congresso Brasileiro de Higiene (Recife, 17-22 de outubro de 1929). Volume 1, 101-116.
- 85 — MACIEL, Heraldo
1925. "O Problema da Schistosomose intestinal no Brasil". — Arq. do Hospital da Marinha, 2(3):183-197.
- 86 — MACIEL, Heraldo
1925. "Algumas notas sobre a Symptomatologia da Schistosomose Intestinal". Ciência Médica, 3(9):562-573.
- 87 — MACIEL, Heraldo
1925. "Algumas considerações sobre o poder schistosomocida do cloreto de cálcio". Ciência Médica, 3(7):442-446.
- 88 — MACIEL, Heraldo
1925. "Índice endêmico da schistosomose intestinal no Brasil". Ciência Médica, 3(2):149.
- 89 — MACIEL, Heraldo
1925. Algumas notas em torno do tratamento da schistosomose intestinal". Ciência médica, 3(1):37-59.
- 90 — MACIEL, Heraldo
1924. "Algumas notas sobre a postura do "Schistosomum mansoni". Ciência Médica, 2(8):419-425.
- 91 — MACIEL, Jesuino
1920. "Tratamento da schistosomose americana". Brasil méd., 34(8):127.
- 92 — MACIEL, Jesuino
1920. "Tratamento da schistosomose americana pelas injeções endovenosas de tartaro emético". Bol. Soc. de med. e cir. de São Paulo, 2(12):262-264.
- 93 — MAGALHÃES, Aggeu
1941/42. "Trabalhos sobre Esquistossomose". An. Fac. de med. do Recife, VIII & IX (8-9):37-40.
- 94 — MAGALHÃES, Aggeu & COELHO, Barros
1941. "Câncer e esquistossomose". Bahia méd., XII (1-2):7-16.
- 95 — MAGALHÃES, Aggeu; COUTINHO, Bezerra; GOUVÊA, Lourinaldo; LUCENA, DURVAL & INACIO, Luiz
1940. "Estudos sobre a Esquistossomose em Pernambuco, Brasil". Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 35 (1):205-283.

- 96 — MAGALHÃES, Aggeu
1937. "Schistosomose em Pernambuco". Estudos Pernambucanos dedicados a Ulysses Pernambucano. Recife, págs. 63-66.
- 97 — MAGALHÃES, B. Figueiredo & FARIA, J. Lopes.
1944. "Esquistosomose de Manson associada ao linfossarcoma". São Paulo méd. (no prelo).
- 98 — MAGALHÃES, Octavio de, & GUSMÃO, Rivadavia
1935. "Apendicite e esquistosoma Manson". Hospital, 7 : 941-947.
- 99 — MAGALHÃES, Octavio
"Relatório apresentado ao Chefe de Divisão de Estudos de Grande Endemias do I. O. C. em 22-XII-1943.
- 100 — MAGALHÃES, Octavio
"Relatório apresentado ao Chefe de Divisão de Estudos de Grande Endemias do I. O. C. em 13-XI-1942.
- 101 — MAGALHÃES, Raul d'Almeida
1938. "Doenças Transmissíveis". 1 volume de 110 págs. Ministério de Educação e Saúde. 31-33.
- 102 — MALAGUETA, I; IBIAPINA, A. & OLIVEIRA, A. Pereira
1932. "Schistosomose e apendicite". Movimento méd., 2(6):243-249.
- 103 — MANGABEIRA, Albernaz Paulo
1942. "Mais uma questão de linguagem médica : schistosomose ou esquistosomose?". Pulb. méd., 13:63-72.
- 104 — MARQUES, Arnaldo
1936. "Esquistosomose e reação leucemoide". Brasil méd., 50(24):507-511.
- 105 — MARQUES, Aluizio
1936. "Doenças Parasitárias. Amebíase, Schistosomiase e ancylostomiase". Comp. Melh. de S. Paulo. 1 volume de 111 págs.
- 106 — MARQUES, José Baptista
1928. "Das formas clinicas da Doença de Manson-Pirajá da Silva (Eschistosomose americana)". 1 volume de 71 págs. Livraria e Tipografia do Comércio. Bahia.
- 107 — MARTINS, A. Vianna
1937. "Sobre a pesquisa dos ovos de "Schistosoma mansonii" pelo método da sedimentação-concentração". Brasil méd., 51|319-321.
- 108 — MARTINS, A. Vianna
"Estudos sobre a profilaxia da Schistosomose". Comunicação à Sociedade de Biologia de Minas Gerais, em 28-12-1942.

- 109 — MARTINS, A. Vianna & VERSIANI, Waldemar
1938. "Schistosomose Mansoní em Belo Horizonte". Brasil méd., 52 : 471-472.
- 110 — MARTINS, A. Vianna
1938. "Contribuição ao estudo do gênero *Austrolorbis* Pilsbry, 1934". Tese de livre docência. Belo Horizonte. 1 volume de 66 págs.
- 111 — MARTINS, A. Vianna & VERSIANI dos Anjos, W.
1938. "Schistosomose Mansoní no norte de Minas Gerais". Brasil méd., 52:812-816.
- 112 — MARTINS, A. Vianna & VERSIANI, Waldemar
1939. "Plano de combate à Schistosomose mansoní" em Belo Horizonte. Hospital, 15:563-570.
- 113 — MARTINHO, Oswaldo de Sousa
1922. "Do tratamento de bilharziose intestinal pela emetina e tártaro emético". Tese. Rio de Janeiro, 1 volume de 76 págs.
- 114 — MTTOS, João de Oliveira
1940. "Valor Terapêutico da Esplenectomia da Schistosomíase mansoní com Esplenomegalia ("A propósito de dois casos)". Bol. Soc. de med. e cir. de São Paulo, 24(2):61-98.
- 115 — MEIRA, João Alves & JAMRA, Michel
1940. "Contribuição para o estudo da medula óssea na Squistotomíase mansoní com algumas observações sobre o esplenograma". An. Fac. de med. da Univ. de São Paulo, 16(11):599-650.
- 116 — MEIRA, João Alves
1940. "Sobre a reação de Takata na esquistosomíase mansoní". Revista de Medicina, 24(81):44-60.
- 117 — MEIRA, João Alves
1943. "Aspectos clínicos da esquistosomíase mansoní". Revista Paulista de Medicina, 23(2):88-90.
- 118 — MEIRA, João Alves & AMARAL, A. Dacio F.
1940. "Considerações sobre disseminação helmíntica entre operários, com especial referência aos casos positivos para *S. Stercoralis* e *S. Manson*". Rev. biol. e hig. 10(2):119-138.
- 119 — MEIRA, João Alves
"Considerações sobre os aspectos retosigmoidoscópicos e os quadros radiológicos do grosso intestino na esquistosomíase mansoní (doença de Manson-Pirajá da Silva)". An. Paulistas de med. e cir., 41(4):317-344; 389-426.
- 120 — MEIRA, João Alves & ANTUNES Mario Lepolard
1941. "Sobre a reação de Henry na schistosomíase mansoní, com algumas considerações sobre o seu valor no diagnóstico diferencial com a malária". Hospital, 20(5):775-787.

- 121 — MEIRA, João Alves
1942. "Estudo clínico das formas pulmonares da esquistosomiase mansonia". Arq. de cir. clin. e exper., 6(1):1-136.
- 122 — MELLO TEIXEIRA, J. de
1920. "A schistosomose Mansônica na infância, em Belo Horizonte". Tese. Imprensa Oficial. Belo Horizonte.
- 123 — MORAES, Eduardo
1921. "Sobre um caso de localização nasal da schistosomose". Gazeta Médica da Bahia, 52(1):40-41.
- 124 — MORAES, José de
1940. "Schistosomose e hiperplasia do reto". Arq. Brasil de cir. e ortop., 8(1):10-18.
- 125 — MOREIRA, Oromar & PINTO VIEGAS, Aulo
1940. "Contribuição do estudo das parasitoses em Belo Horizonte". Minas Médica, 7:411-414.
- 126 — MOTTA, Cunha & MONTENEGRO, João
1926. "Um caso de Schistosomatose". Brasil méd., 40 (vol. 11, n.º 11): 146-153.
- 127 — MOTTA, L. da Cunha & ELEJALDE, Godofredo
1943. "Presença de ovos de esquistosoma mansonii em fibromioma uterino". An. Fac. de med. da Univ. de São Paulo, XIX, :253-262.
- 128 — NEIVA, ARTHUR & PENNA, Belisario
1916. "Viagem científica pelo Norte da Bahia, sudoeste de Pernambuco, sul do Piauí e de Norte a Sul de Goiás". Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 7(3):74-224.
- 129 — OLIVEIRA, E. Sá de
1930. "Aspectos cirúrgicos da Esquistosomose na Bahia". Tese para a docência de clínica cirúrgica. Bahia.
- 130 — PAULA, Hermes de
1942. "Incidência de verminose em escolares". Brasil méd., 56(21 & 22):271-274.
- 131 — PENNA, Oswino A.
1935. "Cirrose hepática parasitária (Schistosoma mansonii)". Jornal dos Clínicos, 8, 117.
- 132 — PINTO, Cezar
1942. "Sinopse das doenças parasitárias do homem". 1 volume de 17 págs. Tipografia Gundlach. Porto Alegre.
- 133 — PINTO, Leoncio
1926. "A schistosomose como fator cirrótico". Gazeta Médica da Bahia, 57(5):222-223.

- 134 — PINTO, Leoncio
1937. "Tuberculose pulmonar esquistosomótica e tuberculose pulmonar bacilífera". Arq. do Inst. Bras. para investigação da tuberculose Pulmonar., 1:117-126.
- 135 — PIRAJÁ, Cesar Martins
1909. "Schistosomose de manson" Tese inaugural, 1 volume de 88 págs. Oficinas do "Diário da Bahia", 1909.
- 136 — PONDÉ, Edistio
1942. "Meningite linfocitária de origem esquistosomótica". Bahia méd., 13:1-6.
- 137 — PROCOPIO, Gilberto
1934. "Sobre um caso de schistosomose mansoní". Rev. Med. de Minas, 1(10): 33-41.
- 138 — REIS JUNIOR, Adhemar
1939. "Um caso de schistosomose com esplenomegalia". Rev. flum. de med., 4 (11):423-424.
- 139 — RENAULT, Livio & VERSIANI, Waldemar
1940. "Parasitismo humano por helminto e protozoários em Belo Horizonte". Brasil méd., 54:487-492.
- 140 — RIBEIRO, Galdino
1936. "Ligeiras considerações sobre as dismenorréias. Dismenorréia por esquistossomose". Bahia méd. 7(5):122-127.
- 141 — SACRAMENTO, Waldemar
1940. "Observações sobre processos de enriquecimento de ovos e larvas de helmintos e cistos de protozoários, nas fezes, com especial referência ao método de Faust". Revista de Medicina, 24(84):67-73.
- 142 — SAINATI, Menotti
1918. "Schistosomíase americana ou moléstia de Manson-Pirajá da Silva". Revista de Medicina, 2(9-10):59-70.
- 143 — SANTOS, José Coelho dos
1935. "Em torno de uma localização rara do Schistosomum mansoní". An. da Soc. Med. da Bahia.
- 144 — SENRA, Juvenal & FELICISSIMO, Olavo
1942. "Contribuição ao estudo das parasitoses humanas em Belo Horizonte". Brasil méd., 56 (49 & 50):547-549.
- 145 — SILVA, Ernesto; MELO, Gonçalo de, & VICTOR, Edson
1935. "Nefrose lipídica e verminose". Revista Clin. e Frarm. I(6):9-12.
- 146 — SILVA, Esmeraldo
1937. "Índices de infestação verminosa". Bol. Ofic. san. panam., 16(4):323-325.

- 147 — SILVA, Esmeraldo
1938. "A esquistosomose de Manson-Pirajá da Silva". Publ. méd. 10(2):9-18.
- 148 — SILVA, Pirajá da
1908. "Contribuição para o estudo da Schistosomíase na Bahia". Brasil méd. 22 (29):281-283.
- 149 — SILVA, Pirajá da
1908. "Contribuição para o estudo da Schistosomíase na Bahia". Brasil méd., 22 (44):439 (Correspondência).
- 150 — SILVA, Pirajá da
1908. "Contribuição para o estudo da schistosomíase na Bahia. Dezesesseis observações". Brasil méd., 22(45):441-444.
- 151 — SILVA, Pirajá da
1908. "Contribuição para o estudo da Schistosomíase na Bahia". Brasil méd., 22 (46):451-454.
- 152 — SILVA, Pirajá da
1908-09. "La schistosomose à Bahia", Arch. parasitol. XII, :283-302.
- 153 — SILVA, Pirajá da
1917. "A Schistosomose na Bahia". 1 vol. de 32 págs., Imprensa Oficial do Estado, Bahia, 1917.
- 154 — SILVEIRA, J.
1936. "Das Problem. der Lungemform der amerikanischen Schistosomose und ihre Beziehungen zur Lungentuberkulose". Brauer's Breitage. 88 Bd. 2. Herft.
- 155 — SILVEIRA, José
1941. "Esquistosomose do Pulmão e Tuberculose Pulmonar". Segundo Congresso Nacional de Tuberculose, vol. III, págs. 134-181.
- 156 — SILVEIRA, José
1938. "Tuberculose pulmonar ou Esquistosomose do pulmão". Bahia méd., 9:137-143.
- 157 — SILVEIRA, Romeu
1920. "Tratamento da esquistosomose mansônica pelo cloridrato de emetina e pelo tártaro emético". Bol. Soc. de med. e cir. de São Paulo, 3(6-7):325.
- 158 — SOARES P. Oliveira
1923. "Contribuição à profilaxia do paludismo e da schistosomose em Estância". Tese. Bahia.
- 159 — TAVARES, Armando Sampaio
1927. "Em torno da exploração funcional do figado na doença de Manson-Pirajá da Silva". Tese de concurso à docência de Clínica Médica. Bahia. "A Nova Grafia", 224 págs.

- 160 — TAVARES, Armando S.
1935. "Aspectos anatomoclínico da schistosomose". Brasil méd. 39(36):801-812, 1935. 39(37): 823-835.
- 161 — TAVARES, Helio
1934. "Schistosomiasis mansonii". Rev. Med. de Minas, 1(10):43-49.
- 162 — TAVARES, Luiz
1941-42. "Contribuição ao estudo da prova da adrenalina, no exame funcional do baço". An. Fac. de med. do Recife. VIII & IX(8-9):15-35.
- 163 — TAVARES, Luiz
1943. "Plano de estudo, tratamento e profilaxia da esquistosomiase mansônica em Pernambuco". arq. bras. cir. ortop. XI(4):198-217.
- 164 — TAVARES, Luiz
1943. "Comentários sobre a patogenia da esquistosomiase mansônica". São Paulo méd., XVI, vol. II(2-3) 229-246.
- 165 — TAVARES, Luiz & MELO, Cesario de
1942. "Leucemia mielóide e esquistosomiase mansônica". Revista Médica de Pernambuco, 12(11):283-301.
- 166 — TIBIRIÇÁ, Paulo Q. T.
1934. "Sarcoma do fígado do rato, produzido por *Cysticercus fasciolaris*, com referência às relações entre helmintos e câncer". An. Fac. de med. da Univ. de São Paulo, 10(11):175-196.
- 167 — TIBIRIÇÁ, Paulo Q. T.
1938. "Concomitância do linfogranuloma venéreo e da schistosomose nas retites estenosantes". Arq. de cir. clín. e exper., 2(1):62-69.
- 168 — TORRES, D. M. Gonzales
1940. "Sobre um caso de schistosomose intestinal autóctone de Santos. Apêndice por "*Schistosoma mansonii*". Arq. Inst. Biol., 11, 579-588.
- 169 — TORRES, Octavio
"Contribuição ao estudo das verminoses na Bahia". Gazeta Méd. da Bahia, 49(3). Set. 1917. Seção de 17 de junho da Soc. méd. dos Hosp.).
- 170 — VALLADARES, Prado
1919. "A Margem da Clínica (Ensaio e análises)". 1 vol. de X págs. Imprensa Oficial do Estado, Bahia. Págs. 15-25.
- 171 — VERSIANI, Oscar & CAVALCANTI, A. C.
1943. "As reações de Henry e Henri-Wolff na malária, esquistossomose, doença de Chagas e algumas outras entidades clínicas". Rev. Bras. Biol., 3(4):383-390

- 172 — VIANNA, Guilherme Gonçalves

"O tártaro emético nas esquistosomoses". Tese de doutoramento. Rio de Janeiro. 56 páginas.

- 173 — VILLELA, Eudoro

1943. "Contribuição ao estudo histopatológico do fígado na Schistosomose mansoni humana". Hospital 23:345-360.

- 174 — WANDERLEY, Olympio

1936. "Um caso de schistosomose mansônica". Revista Médica de Pernambuco, 6(4):130-145.

- 175 — WERNEK, Jayme E. F. & JUNQUEIRA, Moacyr Abreu.

1941. "Carcinoma do ovário e esquistosomose". Rev. de ginec. e obst., 35(2): 94-102.

OUTRAS CITAÇÕES

- 176 — ARCHIBALD, R. G., & INNES, A.

1919. Clinical and Pathological Notes on a Case of Bilharziasis, etc. — Trop. Méd. & Hyg., (1919):53/55. April. 1.

- 177 — BASU, N. M.

1937. On the actions of the Neo-Stibosan, urea-stibamine and histamine on frog's heart. — Indian J. M. Research., 24 (4): 1131/1135.

- 178 — BINDRA, B. S.

1936. Schistosoma Japocum and the problem of Schistosomiasis in India. — These. Extract in J. Méd. Hyg., 39 (15): 175/179, 9 e 39 (16): 185/180.

- 179 — BOYD, T. C., & ROY, A. C.

1929. Observations on the excretion of antimony in the urine. — Ind. J. M. Research, 17 (1): 94/108.

- 180 — BOYD, T. C.; NAPIER, A. C.; & ROY, A. C.

1931. The distribution of antimony in the body organs. — Ind. J. M. Research, 19 (1): 285/294.

- 181 — BREINL, A., & PRIESTLEY, H.

1918. Notes on a case of antimony poisoning. — Journ. Trop. Med. & Hyg., 21 (4): 38/39.

- 182 — BRUMPT, E.

1936. Précis de Parasitologie. — Mansson & Cie.

- 183 — CAWSTON, F. Gordon

1942. A consideration of the Constituents of Antimony Compounds — Trop. Med. & Hyd., 45 (11): 83/84.

- 184 — Cawston, F. Gordon
1938. Antimony ointment and antimony rashes in the treatment of bilharziasis. — *Trop. Med. & Hyg.* 41 (2): 27/28.
- 185 — Chopra, R. N.
1927. An experimental investigation into the action of organic compounds of antimony. — *Ind. Journ. Med. Research*, 15 (1): 41/48.
- 186 — Chopra, R. N.
1936. A Handbook of tropical therapeutics. — *Art. Press Calcutta*, págs. 429/477.
- 187 — Chopra, R. N.; Gupta, J. C.; & Choudhury, J. C.
1928. Action of antimony compounds on the adrenals. — *Ind. Journ. Med. Research*, 16 (2): 441/446.
- 188 — Clark, E., & Graef, I.
1935. Chronic pulmonary arteritis in schistosomiasis mansoni associated with right ventricular hypertrophy. — *Amer. Journ. Path.*, 11 (4): 693/705.
- 189 — David, J. C.; Rajamanikam, N.; & Krishnaswamy, R.
1934. Some observation on the cardiovascular action of uréa-stibamine. — *Ind. Journ. Med. Research*, 21 (3): 617/624.
- 190 — Day, H. B.
1937. Pulmonary bilharziasis. *Trans. of the R. Soc. of Trop. Med. & Hyg.*, 30 (6): 575/582.
- 191 — Diamantis, A.
1938. Considerations sur la Chimiotherapie Antibilharzienne en Egypte a propos du "Fouadin Tolerance Test" du Prof. Khalil. — *Journ. Egyp. Méd. As.*, XXI (1): 45-56.
- 192 — Duarte, Eustaquio
1939. "Os primeiros estudos de Medicina no Brasil". *Atas Ciba*, VI(6): 163-183.
- 193 — Eemundo, Luiz
1932. "O Rio de Janeiro no tempo dos vice-reis". — *Impr. Nac.*, Rio de Janeiro, págs. 71.
- 194 — Fakhry, A.
1931. "Asphyxia following injection of tartar emetic." — *Lancet*, 221: 1325.
- 195 — Faust, Ernest Carrol
1939. "Human Helminthology". — *Lea & Febiger*, Philadelphia, págs. 105.
- 196 — Faust, Ernest Carrol
1935. "Some aspects of Schistosome infection in Western Hemisphere". — *Trop. Med. & Hyg.*, 38(20): 249/259.

- 197 — FIEL, André
1939. "Le rôle de l'antimonie en pathologie professionnelle". — Presse méd., 47 (57):1133-1134.
- 198 — FLEURY, Ferdinand.
1927. "Zur Toxikologie des Antimons". — Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., 126(1-2):87-103.
- 199 — FREITAS, Octavio de
"Doenças Africanas no Brasil". — Com. Editora Nacional.
- 200 — FREYRE, Gilberto
1937. Nordeste. — "Livreria José Olympio Editora, Rio de Janeiro.
- 201 — GOODMAN, Louis & Gilman, Alfred
1941. "The Pharmacological basis of Therapeutics. The MacMillan Company. New York, 1941, págs. 745-749.
- 202 — HASAN, A.
1938. "A Quantitative Study of the Excretion of Antimony". — J. Egyp. med. As., XXI(1):126-130.
- 203 — HASAN, A.
1938. "The Distribution of Antimony in the Body Organs Following the administration of Therapeutic Antimony". — J. Egyp. med. As., 21(3):123-129.
- 204 — HASAN, A.
1938. "A Quantitative Study of the Excretion of Antimony". Part. II. — J. Egyp. méd. As., 21(3):126-129.
- 205 — HODSON, E. C., VARDON, A. C. e SINGH, Zorawan
1927. Studies on the effects of Antimony salts. N.º 1. The effect of antimony salts on conception and pregnancy in animals. — Indian J. M. Research., 15 (2): 491/495.
- 206 — KHALIL, M. Betache, M. H.
1930. Theatment of Bilharziasis with a new compound "Fouadin". Lancet, 218: 234/235, Feb. 1.
- 207 — KHALIL BEY, M.
1936. Excretion of drugs. Its influence on therapeutic results. — Lancet, 231: 132, July 18.
- 208 — KREIS, Hans A.
1938: Parasitoses importantes do homem. — Atas Ciba, V (9) 271/280.
- 209 — LATIE, Miran M. de Barros
As Minas Gerais. — Editora S. A. A Noite. Rio.

- 210 — LUCIA, S. P. Brown, J. W.
1934. The effects of Potassium Antimonyl tartrate on the blood and hematopoietic organs. — *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 52 (4): 418.
- 211 — MACHADO FILHO, Aires da Mata
1943. O Negro e o Garimpo em Minas Gerais. — Livraria José Olympio Editora. Rio de Janeiro.
- 212 — MAINZER, F. Krause, M.
1940. Changes of the Electrocardiogram appearing during Antimony Treatment. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 33 (4): 405/418.
- 213 — MAINZER, F.
1939. Enfermedad pulmonar latente descubierta por la radiografía en casos de bilharziosis intestinal mansonica. — *Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Méd.* 15 (1): 124/135.
- 214 — VON MARTIUS, Carlos Fried. Phil.
1939. Natureza, Doenças, Medicina e Remédios dos Índios Brasileiros. Tradução, Prefácio e Notas de Pirajá da Silva. — Com. Editora Nacional.
- 215 — MASSON, George A.
1927. The action of bismuth on the circulatory system. — *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 30: 39/72.
- 216 — MACKENZIE, Alan
1932. Fatalities Following the administration of intravenous tartar emetic. — *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 25: 407/410.
- 217 — OELKERS, H. A.
1937. Zur Pharmakologie des Antimons. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 187: 56/64.
- 218 — OELKERS, H. A., LUDERS, H.
1937. Antimon als atoffwechselgift — *Klin. Wchnschr.*, I, 680/681.
- 219 — OELKERS, H. A., VINCKE, E.
1936. Beitrag zur Wirkungsweise des Arsens und des Antimons. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 182: 499/503.
- 220 — PACK, C., READ, B. E.
1936. The pharmacological action of antimony sodium thioglycollate and antimony thioglycollamide. I. Toxicity. — *Chineses Jour. Physiol.*, 14 (3): 375/388.
- 221 — PARDEE, Harold E. B.
1941. Clinical Aspects of the Electrocardiogram — Fourth Edition. Paul B. Hoeber, Inc. New York-London, págs. 109/165.
- 222 — PAZZANESE, Dante
1942. Modificações de forma do Electrocardiograma. — Gráfica da Prefeitura. — São Paulo. Págs. 117/144; 145/148.

- 223 — PRIBYL, Emil
1928. On the Nitrogen Metabolism in Experimental Subacute Arsenic and Antimony Poisoning. — *J. Biol. Chem.*, 74 (3): 775/781.
- 224 — RAMOS, Arthur
1940. O Negro Brasileiro. — Com. Editora Nacional S. Paulo. Segunda edição. Págs. 21/25.
- 225 — RODRIGUES, Nina
1935. Os Africanos no Brasil. — Com. Editora Nacional, S. Paulo, pág. 55.
- 226 — ROSSELO, Hector J.
1942. Terapeutica Clinica y Farmodinamia. — Uteba Argentina, Buenos Aires, páginas 536/597.
- 227 — SANABRIA, Antonio
1943. El Electrocardiograma en la Miocarditis Bilharziana. — *Rev. de La Policlínica de Carracas*, 12: 203/211.
- 228 — SATL, M. H.
1942. Antimony treatment of Sudan Kala Azar. — *An. Trop. Méd. and Parasitol.*, 36: 1/8.
- 229 — SCHIMIDT, H. & PETER, F. M.
1938. "Advances in the therapeutics of antimony." Georg Thieme Publishers. Leipzig.
- 230 — SEIFTER, Joseph
1939. Pharmacology of metal alkyls. II Trimethylstibine. — *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 66: 366/377.
- 231 — SENNA, Nelson de
1938. Africanos no Brasil. — Belo Horizonte, 1 volume de 297 págs. Gráfica Queiroz Breyner Ltda.
- 232 — SOLLMAN, Torald
1942. A Manual of Pharmacology. — Sixth Edition. W. B. Saunders. Philadelphia and London, págs. 1060/1062.
- 233 — UHLENHUTH, Paul
1934. Über die Entwicklung der Chemotherapie mit besonderer Berücksichtigung der modernen Arsen- und Antimonbehandlung. *Deutsche med. Wchnschr* 60 (3): 81/87.
- 234 — YOSHIMURA, Saburo
1940. Über die Digitaliswirkung auf das einige Antimonverbindungen Herz. — *Japanese Jour. of Méd. Sciences Par. IV Pharmacology.*, XII (2-3) 185/186.

Estudos sôbre o pneumococo

3a, nota - Influência da mucina no metabolismo do pneumococo (*)

por

J. Guilherme Lacorte e Mario Santos

No metabolismo do pneumococo a transformação da hemoglobina em meta-hemoglobina tem merecido especial cuidado dos pesquisadores, não só pela complexidade do seu mecanismo de origem, como pelos resultados práticos decorrentes, uma vez esclarecido. Figura ao lado de inúmeras outras propriedades que assinalamos em trabalhos anteriores.

A observação clínica tem apontado como fato constante a diminuição da capacidade de oxigenação do sangue nas infecções pneumocócicas. A produção da substância que acarreta essa diminuição pôde ser verificada e revelou as constantes óticas características da meta-hemoglobina ou algum derivado da hemoglobina com iguais propriedades.

A observação do fenômeno foi obtida *in-vitro*, usando-se glóbulos vermelhos de coelho, carneiro ou cavalo nos meios de cultura.

Depois que se estabeleceu que o fenômeno se processava em consequência de uma reação oxidante, muitas experiências se têm feito no sentido de avaliar-se a sua produção.

McLeod e Gordon assinalaram, em 1922, a presença de peróxido durante o crescimento do pneumococo. Posteriormente, ficou provado tratar-se do peróxido de hidrogênio. Já se verificara antes que o oxigênio sob pressão era nocivo.

A transformação da hemoglobina em meta-hemoglobina foi considerada como conseqüente ao aumento do peróxido que, em quantidade excessiva, concorre para matar o germe.

A produção de meta-hemoglobina é, portanto, um efeito cuja causa reside na utilização de tôdas as substâncias que poderão dar, como elemento final do seu desdobramento, peróxido de hidrogênio.

* Recebido para publicação a 16 de setembro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

A virulência do pneumococo depende da acidez do meio em que o mesmo prolifera. Sendo assim, todo o fator que concorra para a sua destruição deve estar ligado também a essa causa.

Ainda em relação ao mesmo assunto sabemos que o elemento morfológico que despertou a atenção dos observadores, desde os estudos de Pasteur, foi a cápsula que o pneumococo apresenta em determinadas condições.

Ultimamente ligou-se o fator virulência à composição química da cápsula. A presença desta sujeita-se às modificações do pH do meio que a faz desaparecer, à medida que se acidifica.

Ainda não conseguimos isolar esses fatores para determinar com precisão a sua natureza. Sabemos que a mucina é um deles e em grande proporção. Tomando por base esses dados, tratamos de verificar o papel que a mucina deve desempenhar no metabolismo do pneumococo.

Para esse fim, adicionamos ao meio de cultura de gelose-sangue, 5% de mucina estéril e perfeitamente emulsionada e distribuímos em placas de Petri, do mesmo diâmetro e recebendo cada uma a mesma quantidade do meio. Nessas placas foram semeados pneumococos de tipos I a X, além de amostras recentemente isoladas em nosso laboratório. A leitura foi feita após 24 horas de estufa a 37° C, juntamente com a das placas testemunhas que receberam gelose-sangue sem mucina. Verificamos que, nos meios com mucina, a produção de meta-hemoglobina foi mais intensa, sendo estes resultados obtidos com muita regularidade.

A mucina que empregamos foi por nós extraída da glândula submaxilar do boi.

Estas observações indicam que a mucina contém elementos que tiveram a produção de peróxido pelo pneumococo, o que significa um aumento da atividade biológica desse germe.

Outras conseqüências podem decorrer desse fato. E' assim que nos períodos que precedem à pneumonia, há constantemente um aumento da secreção dos brônquios. Esta secreção é constituída, na quase totalidade, pela mucina. E' possível que seja esta a circunstância primordial a concorrer para excitar o metabolismo do pneumococo, aumentando-lhe a vitalidade e a virulência o que, juntamente com outros fatores individuais, facilitam a instalação do processo infeccioso.

Experiências nesse sentido já foram tentadas por outros observadores que chegaram a aprovar a influência da mucina no exaltamento do poder patogênico do pneumococo para camundongos. A nossa hipótese conta, portanto, com vários elementos favoráveis.

RESUMO E CONCLUSÕES

1 — O aparecimento da meta-hemoglobina nas culturas de pneumococos em meios com sangue deve ser conseqüente à formação de peróxido de hidrogênio, de acordo com a observação de vários autores e nossas.

2 — Salientamos o papel da mucina na produção de peróxido de hidrogênio pelo pneumococo, o que tem sido descuido pelos autores que têm tratado do assunto.

3 — No metabolismo do pneumococo, a existência ou formação de mucina é necessária para manter certas propriedades biológicas do germe.

4 — Em meios de cultura contendo sangue e mucina, a produção de meta-hemoglobina pelo pneumococo é muito maior que nos que não contêm mucina.

5 — Aventamos a hipótese de desempenhar a mucina papel importantíssimo na instalação de pneumonia pois que, nos períodos que a precedem, há aumento da secreção dos brônquios e a esta secreção é constituída, quase que exclusivamente, pela mucina.

6 — A mucina aumenta o poder patogênico do pneumococo para camundongos, segundo a verificação de vários autores, o que vem a favor da nossa hipótese.

Influence of mucin on the metabolism of pneumococcus

In the metabolism of pneumococcus the transformation of hemoglobin into meta-hemoglobin has deserved special attention on the part of investigators, not merely owing to the complexity of the mechanism of its origin but also to the decurrent practical results, as soon as it will be elucidated. It appears by the side of a large number of other properties pointed out in our precedent works.

Clinical observation has shown as a constant fact the decrease of the power of blood oxygenation pneumococcal infections. The production of the substance which conveys this decrease can be verified and it revealed the characteristic optical constants of meta-hemoglobin or some hemoglobin derivative with like properties. The observation of the phenomenon was obtained in vitro by using in culture media red blood corpuscles of rabbit, sheep or horse.

After it had been ascertained that the phenomenon comes to pass in consequence of an oxidizing reaction, many experiments have been carried out in order to appraise its production.

In 1922, McLeod and Gordon pointed out the presence of peroxide during the growth of pneumococcus. Afterwards, the peroxide in question has proved to be hydrogen peroxide. Anteriorly, it had been already verified that oxygen under pressure is detrimental.

The transformation of hemoglobin into meta-hemoglobin was considered as consecutive to the increase of peroxide which, in exceeding quantities, contributes to kill the germ.

The production of meta-hemoglobin is therefore an effect the cause of which lies in the utilization of all substances which are able to produce, as a final element of their splitting, hydrogen peroxide.

The virulence of pneumococcus depends on the acidity of the medium in which the same proliferates. And therefore, every factor which contributes to its destruction shall also be connected with this cause.

Still in reference to the same matter, we know that the morphological element which drew the attention of investigators since Pasteur's studies, was the capsule which the pneumococcus presents in certain conditions. Recently, the factor virulence was ascribed to the chemical composition of the capsule. The presence of it is subjected to pH modifications of the medium which induce its disappearance in proportion to its acidification.

We have not yet succeeded in isolating these factors in order to establish exactly their features. We know that mucin is one of them and in great proportion. On the strength of these data we tried to check the rôle which mucin has to play in the metabolism of pneumococcus.

For this purpose, to the culture medium of blood-gelose we added 5% of sterile and perfectly emulsioned mucin and distributed it on Petri dishes, all of the same diameter and each one receiving an equal quantity of medium.

To these dishes pneumococcus types I to X were transferred, apart from strains freshly isolated in our laboratory. Reading was made after 24 hours of incubator at 37° C. at the same time with reading of test dishes which had received blood gelose without mucin. We found that in media with mucin the production of meta-hemoglobin was much more intense, these results being obtained with great regularity.

The mucin employed we extracted from the submaxillary gland of oxen.

These observations indicate that mucin contains elements which activate the production of peroxide by pneumococcus, which means an increase of the biological activity of this germ.

Other consequences may result from this fact. Thus, in the periods which precede pneumonia, there is a constant increase of bronchial secretions. This

secretion is almost entirely constituted by mucin. This circumstance is possibly the primordial one in concurring to stimulate the metabolism of pneumococcus increasing its vitality and virulence, which along with other individual factors make the implantation of the infectious condition easy. Experiments with the same aim in view were already tried by other investigators who succeeded in proving the influence of mucin as exalting the pathogenic power of pneumococcus in mice. Our hypothesis, therefore, reckons on several favourable elements.

Summary and conclusions

1. The appearance of meta-hemoglobin in pneumococcus cultures in blood media must be consequential to the formation of hydrogen peroxide, according to the observation of several authors as well as of our own.

2. We emphasize the rôle of mucin in the production of hydrogen peroxide by pneumococcus, a circumstance which has been neglected by the authors who dealt with the matter.

3. In the metabolism of pneumococcus, the existence or formation of mucin is necessary for the maintenance of certain biological properties of the germ.

4. In cultures media containing blood and mucin, the production of meta-hemoglobin by pneumococcus is much larger than in those which contain no mucin.

5. We venture the hypothesis that mucin plays a very important rôle in the implantation of pneumonia, as in the periods preceeding this disease there is an increase of bronchial secretion, and this secretion is almost entirely constituted by mucin.

6. Mucin increases the pathogenic power of pneumococcus in mice according to the studies of several authors, which comes to favour our hypothesis.

BIBLIOGRAFIA

LACORTE, J. G. & SAANTOS, M.

1940. Acta Médica, 4, 45, 1939 e 5.116.

MCLEOD, J. & GORDON, J.

1922. J. Pathol. a. Bact., 25, 139.

WHITE, B.

1938. The Biology of Pneumococcus, New-York.

Estudos sôbre o pneumococo

4a. nota — Influência do pH do meio sôbre a formação da cápsula pelo pneumococo (*)

por

J. Guilherme Lacorte e Mário Santos

Um dos caracteres do pneumococo que tem merecido a atenção dos pesquisadores é a cápsula.

Desde os estudos de Pasteur, Chamberland e Roux (1881), várias funções lhe têm sido atribuídas, bem como propriedades especiais.

Na presente publicação, consideramos um aspécto sômente dêste problema; é a relação que possa ter a acidez do meio de cultivo com o poder formador da cápsula pelo pneumococo.

E' sabido que êste germe exige para o seu desenvolvimento um pH ótimo de 7,8 mas que comporta a manutenção das suas atividades biológicas até pH de 5,6.

Estas variações não se operam sem grandes alterações, especialmente na cápsula, não só sob o ponto de vista morfológico, como químico.

O envoltório mucoso do pneumococo diminui no seu diâmetro, à medida que a acidez aumenta, até extinguir-se por completo.

Tal fato foi encarado pelos observadores como um processo biológico inerente ao próprio germe e de auto-defesa.

Num meio ácido a cápsula existente é destruída e o germe não a forma novamente; portanto, a acidez inibe a formação da cápsula.

Tentamos verificar como se processa êste e explicá-lo.

Sabemos que a composição fundamental da cápsula do pneumococo é a mucina. Experimentamos em primeiro lugar a ação da acidez sôbre a mesma do seguinte modo:

Extraindo mucina da glândula submaxilar do boi, a precipitação da mesma é feita pelo HCL num determinado grau de concentração e a mucina se redissolve e se precipita em função dessa concentração.

* Recebido para publicação a 23 de outubro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

Tal propriedade da mucina (solubilidade em meio ácido), modifica um pouco a interpretação do mecanismo de desaparecimento da cápsula do referido germe em meio de cultivo.

Com efeito: A acidificação de um meio conseqüência do crescimento do pneumococo reduz a extensão da cápsula até fazê-la desaparecer mais, se transportamos esta amostra para condições novas e ótimas de cultivo, a cápsula reaparece exuberante, às vezes como antes, embora a virulência esteja comprometida.

Associando êstes dois fatos, tiramos as conclusões seguintes:

O pneumococo não deve perder sua capacidade de formar cápsula num meio ácido, mas a mucina à medida que se forma, é tãda ela dissolvida nesse meio, com o auxílio da acidez; queremos dizer com isto que a capacidade do pneumococo de formar cápsula, apesar da acidez do meio, é constante e que o seu desaparecimento não depende do pneumococo em si, quando êle produz colônias lisas, mas das propriedades químicas da mucina; especialmente a de ser solúvel em meio ácido.

SUMMARY

Influence of pH of the medium on the formation of the capsule by pneumococcus.

One of the features of pneumococcus which has deserved the attention of investigators is the capsule.

Since Pasteur, Chamberland and Roux (1881) several functions have been ascribed to it as well as peculiar properties.

In the present paper, we take into consideration one only aspect of this problem; it is the relationship which there possibly may be between acidity of the culture medium and the power of capsule formation by pneumococcus.

As it is known, this germ requires for its development 7.8 as an optimum pH, but maintains its biological activities down to 5.6.

These variations do not take place without large alterations, particularly of the capsule, not only from the morphological but also from the chemical viewpoint.

The diameter of the mucous envelopment of the pneumococcus decreases in proportion to the increase of acidity down to its complete extinction.

This fact has been regarded by investigators as a biological feature inhering to the germ itself and as proceeding of self-defense.

In an acid medium the existing capsule is destroyed and the germ does not produce it again; consequently, acidity inhibits the formation of the capsule.

We tried to check how this phenomenon comes to pass and to elucidated it.

As we know, the fundamental compound of the pneumococcus capsule is mucin. In the first place, we experimented the action of acidity on same in the following manner:

Mucin extracted from bovine submaxillary gland is precipitated by HCl at a determined concentration degree; the mucin dissolves again and precipitates in function of this concentration.

This property of mucin (solubility in acid medium) modifies a little the interpretation of the mechanism of disappearance of the capsule from the said germ in the culture medium.

Indeed: The acidification of the medium consecutive to the growth of pneumococcus reduces the dimensions of the capsule until causing its complete disappearance; but on transferring this strain to new optimum cultivating conditions the capsule appears again exuberantly, at times as anteriorly, although with biased virulence.

Linking these two facts we draw the following conclusions: Pneumococcus does not lose its capacity of capsule formation in an acid medium; but mucin, whilst being produced, is entirely dissolved in this medium by the aid of acidity; we venture to state that, in spite of medium acidity, the capacity of capsule production is a constant feature of pneumococcus and that the disappearance of the capsule does not depend on the pneumococcus in itself when it produces smooth colonies, but on the chemical properties of mucin, mainly on its solubility in acid medium.

Endocardite e septicemia pelo *Corynebacterium haemolyticum* n. sp. (*)

por

J. Guilherme Lacorte e Mário Santos

(Com 9 figuras no texto)

Casos seguramente comprovados de infecções por bactérias difteróides, quer localizadas quer gerais, são extremamente raros.

Germe dêsse grupo foi apontado por Bunting e Yates como agente da doença de Hodgkin e pesquisas posteriores, incluindo as nossas, confirmaram o isolamento de difteróide — o *Corynebacterium hodgekinii* — de gânglios linfáticos com lesões características daquela doença, mas também de gânglios normais, de tal modo que parece o mesmo figurar como saprófita.

Antes daquêles autores, Fraenkel e Much, Negri e Mieremet, Rosenow e depois Fox, Lanford, Steele e Bloomfield, principalmente, já se referiram com pormenores à questão.

São germes que vivem habitualmente na pele e com facilidade atingem os gânglios, sem causar maior dano. Daí também a frequência com que aparecem nas hemoculturas, de regra ao lado do verdadeiro agente infeccioso. São os germes que mais têm concorrido para a contaminação dessas hemoculturas, juntamente com o estafilococo não patogênico, da pele. Thomson verificou, em 730 hemoculturas, 33 positivas para difteróides, sem que se pudesse atribuir a êsses germes qualquer ação de natureza infecciosa. Esse autor, juntamente com a maioria, é de opinião que se trata de um saprófita.

Êsses difteróides são, além disso, na quase totalidade, desprovidos de poder patogênico para animais, o que concorre para dificultar qualquer pesquisa rigorosa.

Há observações, no entanto, em que só falta êsse caráter para fechar-se o ciclo. Casos de infecção em que o germe é isolado em cultura pura, do sangue ou de focos, repetidamente, sem jamais aparecer qualquer outra bactéria, terminando pela morte e isolamento do mesmo germe do sangue, órgãos e lesões do cadáver. O caso que vamos relatar pertence a êsse grupo, assim como raros anteriores. Trata-se de um caso de endocardite e septicemia por difteróide, não sendo possível, conforme se verá, atribuir a evolução da doença a outra causa.

* Recebido para publicação a 26 de outubro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

Revedo o assunto verificamos que, em 1893, Howard apresentou um caso de endocardite ulcerosa com isolamento do *C. diphtheriae* da lesão do endocárdio, baço e rins do cadáver. A única diferença que notou entre o germe isolado e o da difteria é que o mesmo não produzia toxina. Era, portanto, um difteróide. Esse germe foi também estudado por Welch e Abbot.

Em 1903 Roosen-Runge descreve caso de endocardite aórtica e tricúspide com isolamento de germe semelhante ao *C. diphtheriae* em hemocultura e do pús de empiema. *Post mortem*, das lesões do endocárdio. O germe isolado não se mostrou patogênico para cobaias. Era, portanto, um difteróide.

Em 1918, Herzog refere um caso de endocardite ulcerosa com isolamento de difteróide, *post mortem*.

Em 1932, Tow e Wechsler apresentam um caso em que o difteróide foi isolado em hemocultura mas mostrou-se, pelo exame das lesões, associado ao entretococo. Nas hemoculturas, feitas em vida, só vegetou o difteróide.

Em 1936, Sutherland e Willis descrevem novo caso de endocardite, com isolamento de difteróide em hemocultura, durante a vida e das lesões valvulares do cadáver. Nenhum outro microorganismo foi encontrado.

Verificamos que, a partir de 1893, há a referência de dois casos em que o difteróide foi isolado durante a vida, por hemocultura, e *post mortem* e em dois em que só se isolou do cadáver.

O que vamos apresentar a seguir será o terceiro do qual se isolou o difteróide durante a vida, em hemocultura, e das lesões, sangue, baço e rins do cadáver.

No dia 4 de julho de 1941 fomos chamados, no Laboratório Central do Hospital São Francisco de Assis, para fazer hemocultura e outros exames em doente internado na 1.^a Enfermaria daquele Hospital (Serviço do Prof. Agenor Pôrto). Tratava-se do doente N. J. S., de 35 anos de idade, branco, operário. A doença começara em maio e antes tivera uretrite que não foi curada convenientemente. Pouco depois começou a sentir febre, abatimento e assim se encontrava no momento, impossibilitado de fazer o mínimo esforço. O exame clínico revelara duplo sopro no foco aórtico. Pressão arterial Mx10,5 e Mn 2,5 (Vaquez Laubry). Ausência de outros sinais. Temperatura e número de pulsações, na ocasião da retirada do sangue, 37°C e 98. Antes oscilava entre 36,8 e 39°C e entre 80 e 120 pulsações. Fizemos a contagem dos elementos sanguíneos que nos revelou o seguinte:

Leucócitos	18.400 por mm ³
Hemátias	4.090.000 por mm ³
Hemoglobina	80%
Fórmula leucocitária : Basófilos	0
Eosinófilos.	2
Neutrófilos.	J. 0
Neutrófilos.	B. 36
Neutrófilos.	S. 52
Linfócitos.	8
Mielócitos.	2

Ligeira anisocitose microcítica.

Uréia no sangue : 0,40.

Na urina : traços leves de albumina.

A hemocultura examinada após 48 horas de estufa a 37° C revelou a proliferação exclusiva de um bastonete Gram positivo, tomando bem as cores da anilina e apresentando granações metacromáticas. Na suposição de que se tratasse de contaminação, repetimos a prova, uma semana depois, com todo o rigor, e obtivemos proliferação do mesmo germe, cujo estudo iniciamos na certeza de que estaria desempenhando qualquer papel no processo infeccioso.



Fig. 1

Coração de N. J. S. Endocardite ulcerosa aórtica. (Original).

Por ocasião da 2.^a hemocultura estava o doente mais febril (38,4° C, 120 pulsações). O estado geral pior e o prognóstico péssimo, pois que já se fizera o diagnóstico de endocardite séptica.

A dosagem de uréia feita no dia 16 acusou 0,95 em 1000 cc e no dia 17 o doente falecia. A autópsia foi realizada cinco horas e meia após a morte, pelos Drs. Magarinos Tórres e Pimenta de Melo (protocolo n.º 7.116 do Instituto Oswaldo Cruz). Foi o seguinte o diagnóstico anatómico com verificação microscópica: "Endocardite ulcerosa aórtica (Fig. 1). Insuficiência aórtica. Aortite sifilitica. Esclerose da coronária. Dilatação de todas as cavidades do coração. Ausência de nódulos de Aschoff. Hematopericárdio. Pericardite fibrinosa aguda. Hidrotórax bilateral (leve). Edema e congestão dos pulmões. Atelectasia. Pleurite fibrosa crônica direita circunscrita. Infartos cicatrizados múltiplos dos rins. Glomérulo nefrite aguda. Focos de infiltração plasmocitária e congestão crônica passiva dos rins. Con-

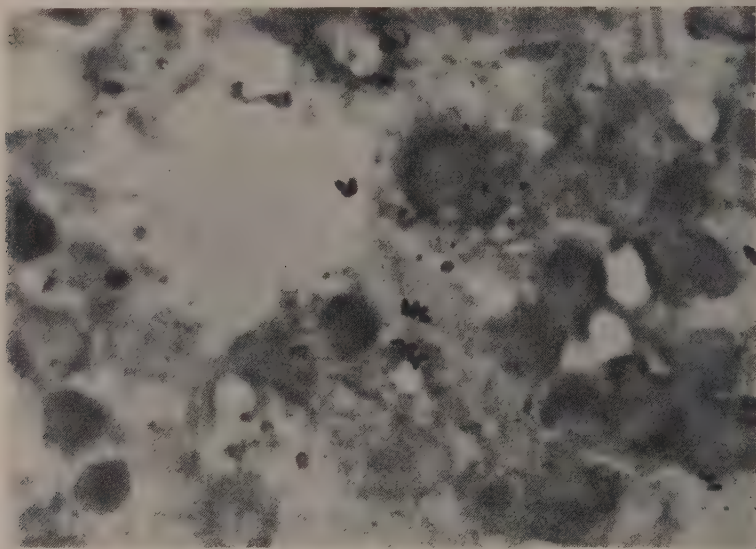


Fig. 2

Esfregão de polpa esplênica. Coloração pelo método de Gram. Vêm-se os bastonetes Gram positivos isolados ou em pequenos grupos. (Original).

gestão crônica passiva do fígado. Infiltração gordurosa (discreta). Aumento do número de polimorfonucleares nos capilares. Esplenite aguda. Infarto anêmico. Ausência de células plasmáticas. Congestão das supra-renais. Leve aumento do conteúdo lipídico das células da zona fasciculada."

Durante a autópsia colhemos o sangue do coração, puncionando esse órgão com pipeta estéril, depois de passar o ferro em brasa sobre a sua superfície. Repetimos a mesma operação para o baço, colhendo-lhe a polpa (Fig. 2) e a substância da zona do infarto (Fig. 3). O mesmo fizemos para o infarto renal. Todo esse material foi, logo a seguir, semeado nos meios de cultura. Depois de aberto o coração e verificadas as lesões do endocárdio, colhemos material das mesmas para semeaduras e exames microscópi-

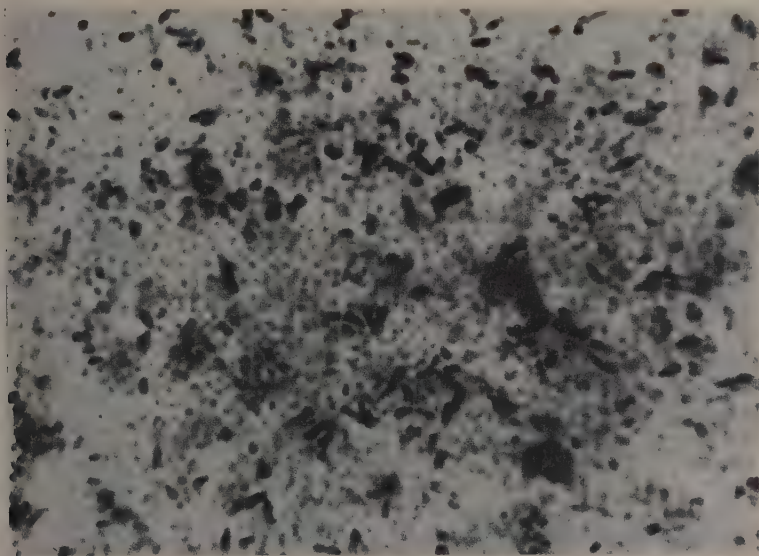


Fig. 3

Estregação de material colhido de infarto do baço. Coloração pelo método de Gram. Vê-se grande quantidade de bastonetes Gram positivos. (Original).

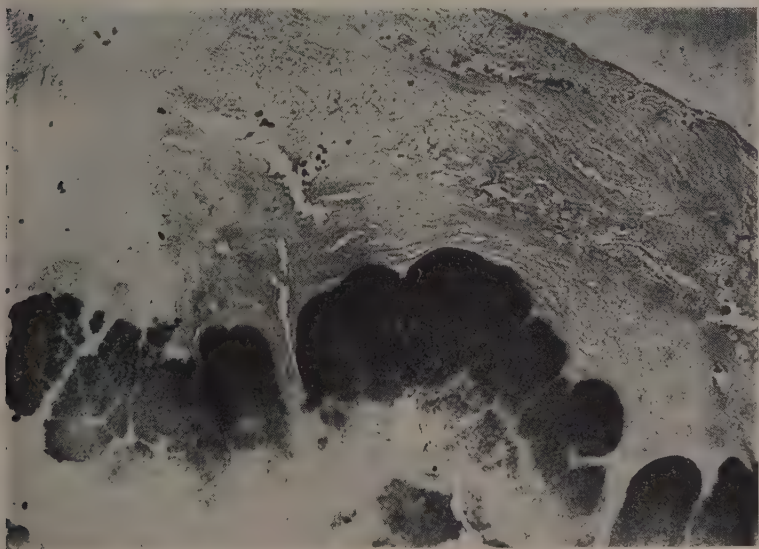


Fig. 4

Corte da válvula cardíaca lesada. Coloração pelo método de Gram. (aumento 100 d.). A parte escura corresponde ao aglomerado de corineobactérias que 100 d.). A parte escura corresponde ao aglomerado de corineobactérias (Original).

cos dos esfregaços (Figs. 4 e 5). O mesmo bacilo que se isolara do sangue do doente foi novamente isolado do sangue, lesões endocárdicas, baço (polpa e infarto) e rim (infarto) do cadáver. De tôdas as amostras fêz-se estudo independente, tendo-se revelado idênticos os seus caracteres morfológicos e biológicos.

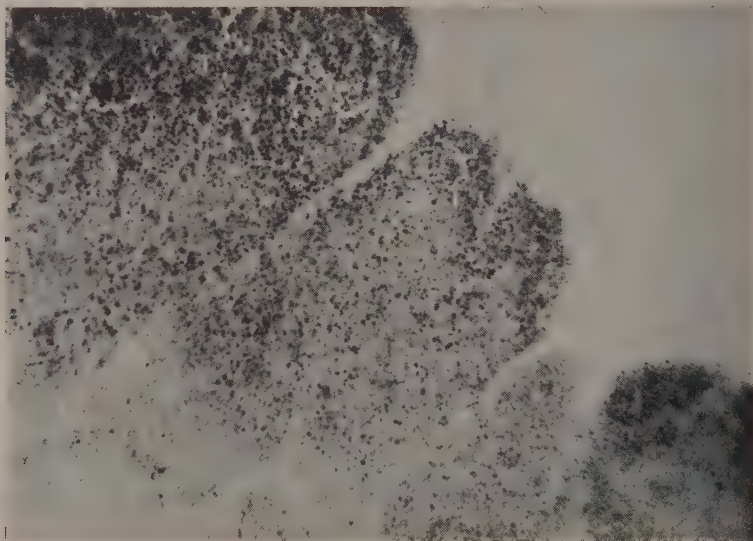


Fig. 5

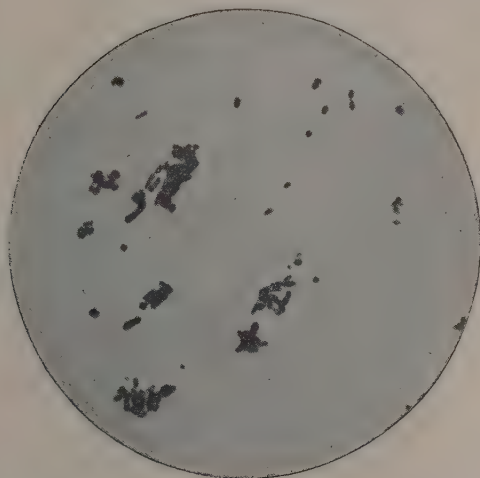
Mesmo corte figura anterior, visto com aumento maior, 400 d. (Original).

Êsses caracteres são os seguintes:

Morfologia — Bastonetes curtos, medindo de 0,3 a 0,8 por 1 a 3 micros, extremidades arredondadas, pleomórficos, apresentando-se isolados ou em aglomerados. Formas irregulares vêem-se nas culturas de mais de 24 horas. Gram positivo (Fig. 6). Apresentam granulações metacromáticas, em número e dimensões variáveis, de regra abundantes. (Fig. 7). São imóveis. Não possuem cílios nem cápsulas e não formam esporos.

Caracteres culturais e propriedades biológicas: **Gelatina**: Crescimento abundante em 24 horas, no trajeto da picada e na superfície do meio. Ausência de liquefação dêste, até 30 dias depois da semeadura. (Fig. 8).

Gelose: crescimento abundante em 24 horas, colônias de 1 mm, mais ou menos, esbranquiçadas, abauladas, lisas, úmidas e brilhantes, bordos regulares e inteiros (Fig. 9).



Esfregaço de cultura de 24 horas do *Corynebacterim haemolyticum* em meio de Loeffler. Coloração pelo método de Gram. (Original).

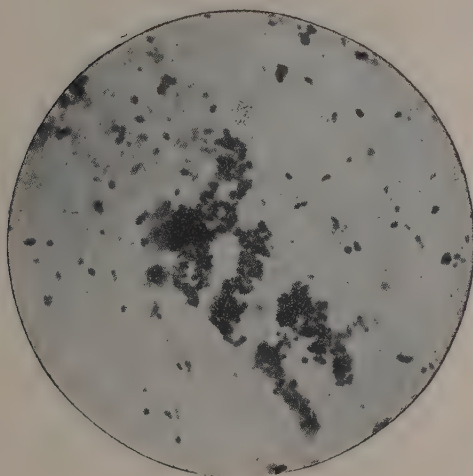


Fig. 7

Esfregaço de cultura de 24 horas do *Corynebacterium haemolyticum* em gelose simples. Coloração pelo azul de metileno-Lugol Vêm-se os bastonetes com granulações metacromáticas. (Original).



Fig. 8

Cultura de 5 dias do *Corynebacterium haemolyticum* em picada na gelatina. (Original).

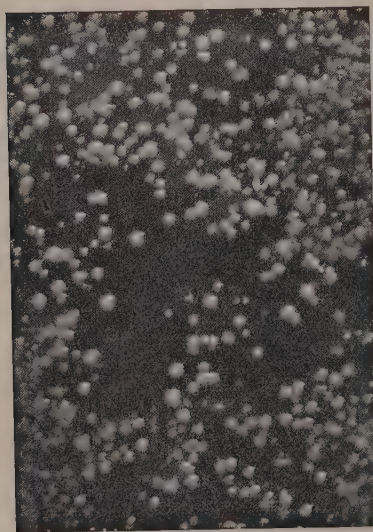


Fig. 9

Colônias do *Corynebacterium haemolyticum* na superfície da gelose simples, após 24 horas de estufa a 37° C. (Original). Todas as fotografias deste trabalho foram tiradas pelo S. J. Pinto.

Gelose-sangue de coelho: Crescimento idêntico ao anterior. Nota-se pequeno halo de hemólise em volta das colônias. Estas adquirem coloração amarelada depois de 5 dias.

Meio de Loeffler: crescimento abundante em 24 horas. Colônias do mesmo tipo das da gelose.

Caldo de carne: crescimento abundante em 24 horas. Ligeira turvação e deposito floconoso no fundo do tubo. Ausência de pele.

Leite tornasolado: prolifera sem alterar o meio.

Batata: crescimento moderado. Induto esbranquiçado.

Indol: produção escassa.

Nitratos: redução tardia a nitritos.

Hidratos de carbono fermentados com formação de ácido e desprendimento gasoso, em 24 horas: glicose, galactose e sacarose. Em 48 horas: xilose, trealose, lactose e destrina. Em 4 dias manose e em 7 dias arabinose. Não altera os seguintes: eritrita, salicina, ramnose, amigdalina, glicerina, rafinose, melecitose, manita, sorbita e dulcita.

Aeróbio facultativo.

Temperatura ótima: 37° C.

Ação patogênica: nula para cobaias, coelhos e camundongos brancos, feitas as injeções da suspensão bacteriana, em água fisiológica, por diferentes vias.

Habitat: isolado, em cultura pura, do sangue de um doente com endocardite e, posteriormente, do sangue, lesões endocárdicas, baço e rins do mesmo indivíduo, durante a autópsia, sempre em cultura pura.

De posse desses dados verificamos que a bactéria isolada não concorda, pelos seus caracteres e origem, com as já descritas, no mesmo gênero. Resolvemos designá-la, portanto, tomando por base uma de suas propriedades: *Corynebacterium haemolyticum* n. sp.

Resumo e conclusões:

1 — Os A.A. referem, no presente trabalho, um caso de endocardite e septicemia com isolamento de uma bactéria difteróide do sangue, durante a vida e das lesões endocárdicas, sangue, baço e rins; *post mortem*.

2 — A referida bactéria apresenta caracteres especiais e é descrita com o nome de *Corynebacterium haemolyticum* n. sp. em vista da propriedade hemolítica que apresenta nos meios com sangue.

3 — No caso descrito não é possível atribuir-se a outra causa, que não a êsse germe, a origem da doença, pois que nenhum outro foi isolado ou observado no seu decurso ou em material colhido do cadáver.

4 — Consultando a literatura médica, verificamos que os casos semelhantes, acompanhados de comprovação bacteriológica segura, são extremamente raros, podendo-se contar dois em que se isolou difteróide do sangue do doente e lesões cadavéricas do mesmo, figurando o nosso em 3.º lugar, desde 1893. Dois outros são referidos com isolamento das lesões do cadáver. Em maior número são os casos em que o difteróide aparece associado.

Agradecemos aos Drs. Magarinos Tôrres e Rafael Azevedo as informações e auxílio prestados durante a execução dêste trabalho.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. In the present paper the AA. report a case of endocarditis and septicemia along with the isolation of a diphtheroid bacterium from the blood *in vita*, as well as from the endocardic changes, blood, spleen and kidneys *post mortem*.

2. The mentioned bacterium presents special features and, owing to the hemolytic property it presents in blood media, is described under the name of *Corynebacterium haemolyticum* n. sp.

3. In the present case the origin of the disease cannot be ascribed to another cause but to this germ, as no other one was isolated or observed either in the course of the illness or in the material collected from the corpse.

4. Consulting the medical literature, we have found that similar cases accompanied by a secure bacteriological proof are extremely rare, as only two cases are found in which a diphtheroid bacterium was isolated from the patients' blood and from the corpse changes of the same, our case appearing in the 3rd place, since 1893. Two other cases are reported with isolation from corpse changes. The cases in which the diphtheroid appears associated with other germs are of a larger number.

BIBLIOGRAFIA

BILLINGS, F. & ROSENOW, E. C.

1913. *The etiology and vaccine treatment of Hodgkin's disease.* J. Am. Med. Ass., 61 : 2122.

BLOOMFIELD, A. L.

1915. *The bacterial flora of lymphatic glands.* The Arch. of Int. Med., 16 : 197.

BUNTING, C. H. & YATES, J. L.

1913. *Cultural results in Hodgkin's disease.* The Arch. of Int. Med., 12 : 236.

FOX, H.

1915. *Studies in diphtheroids.* The Arch. of Int. Med., 16 : 465.

FRAENKEL, E. & MUCH, H.

1910. *Ueber die Hodgkinsche Krankheit (Lymphomatosis granulomatosa), insbesondere deren Aetiologie.* Zeit. Hyg. u. Infk., 67 : 159.

HERZOG, G.

1918. *Demonstration einer ulzerösen Endokarditis durch Diphtheriebazillen* Muench. Med. Woch., 65 : 29.

HOWARD, W. T.

1893. *Acute ulcerative endocarditis due to the Bacillus diphtheriae.* The Johns Hopkins Hosp. Bull., 4 : 32.

KESSEL, L. & ROMANOFF, A.

1930. *General infection with a diphtheroid bacillus complicated by diphtheroid meningitis.* J. Am. Med. Ass., 94, 2 : 1647.

LACORTE, J. G.

1929. *Maladie de Hodgkin et Corynebactéries.* C. R. Soc. Biologie, 101 : 946.

LACORTE, J. G.

1936. *Estudos etiológicos sobre a molestia de Hodgkin.* O Hospital, Rio, 8, I : 163.

NEGRI, E. & MIEREMET, C. W. G.

1913. *Zur Aetiologie des malignen Granuloms.* Cent. f. Bakt. I Abt., 68 : 292.

ROSEN RUNGE

1903. *Ein Fall von Diphtheriebazillensepsis.* Muench. Med. Woch., 50, 2 : 1252.

STEELE, A. E.

1914. *Corynebacterium Hodgkini en lymphatic leukemia and Hodgkin's disease.* Boston Med. and Surg. J., 170 : 123.

SUTHERLAND, J. & WILLIS, R. A.

1936. *A case of endocarditis due to a diphtheroid bacillus structurally and culturally resembling diphtheria bacillus.* The J. of Path. and Bact., 43 : 127.

THOMSON, L.

1932. *Occurrence of diphtheroids in cultures.* J. Inf. Diseases, 51 : 69.

TOW, A. & WECHSLER, H. F.

1932. *Diphtheroid bacillus as the cause of acute endocarditis.* Am. J. of Dis. of Child. 44 : 156.

O ciclo exoeritrocitário dos parasitos da malária (*)

por

W. Lobato Paraense

(Divisão de Estudos de Endemias)

(Com sete figuras no texto e três estampas)

No presente trabalho serão expostos, de maneira muito resumida, os principais resultados dos estudos que estão sendo realizados por numerosos pesquisadores sobre o denominado "ciclo exoeritrocitário" dos plasmodídeos. O autor não pretende ser completo em relação ao assunto, e as referências à literatura só incluem algumas publicações escolhidas entre várias centenas até hoje existentes sobre a questão. Em monografia mais completa, que está sendo elaborada e será divulgada na ocasião oportuna, será feito um estudo mais aprofundado do assunto em seus diferentes aspectos.

Segundo os conhecimentos correntes, os parasitos da malária evoluem em gerações alternantes. Um ciclo assexuado (esquizogonia) realiza-se no corpo do vertebrado, enquanto um ciclo sexuado (esporogonia) se processa no organismo do mosquito.

Quando um mosquito infectado alimenta-se de sangue, inocula sob a pele do indivíduo picado um pouco de saliva, que traz em suspensão certa quantidade de esporozoítas. Estes são lançados na circulação sanguínea, penetrando nas hemácias, no interior das quais mudam inteiramente de aspecto. De fusiformes que eram, tornam-se arredondados (esquizontes). Daí em diante realiza-se a reprodução assexuada.

Esta noção da penetração do esporozoíta na hemácia, que é transmitida por todos os tratados de parasitologia, deriva de um trabalho memorável de SCHAUDINN sobre o *Plasmodium vivax*, publicado em 1903. As diferentes fases da penetração acham-se figuradas nesse trabalho, em desenhos coloridos feitos pelo próprio SCHAUDINN, que são comumente reproduzidos pelos tratados. A descrição dos sucessivos aspectos da penetração e do subsequente

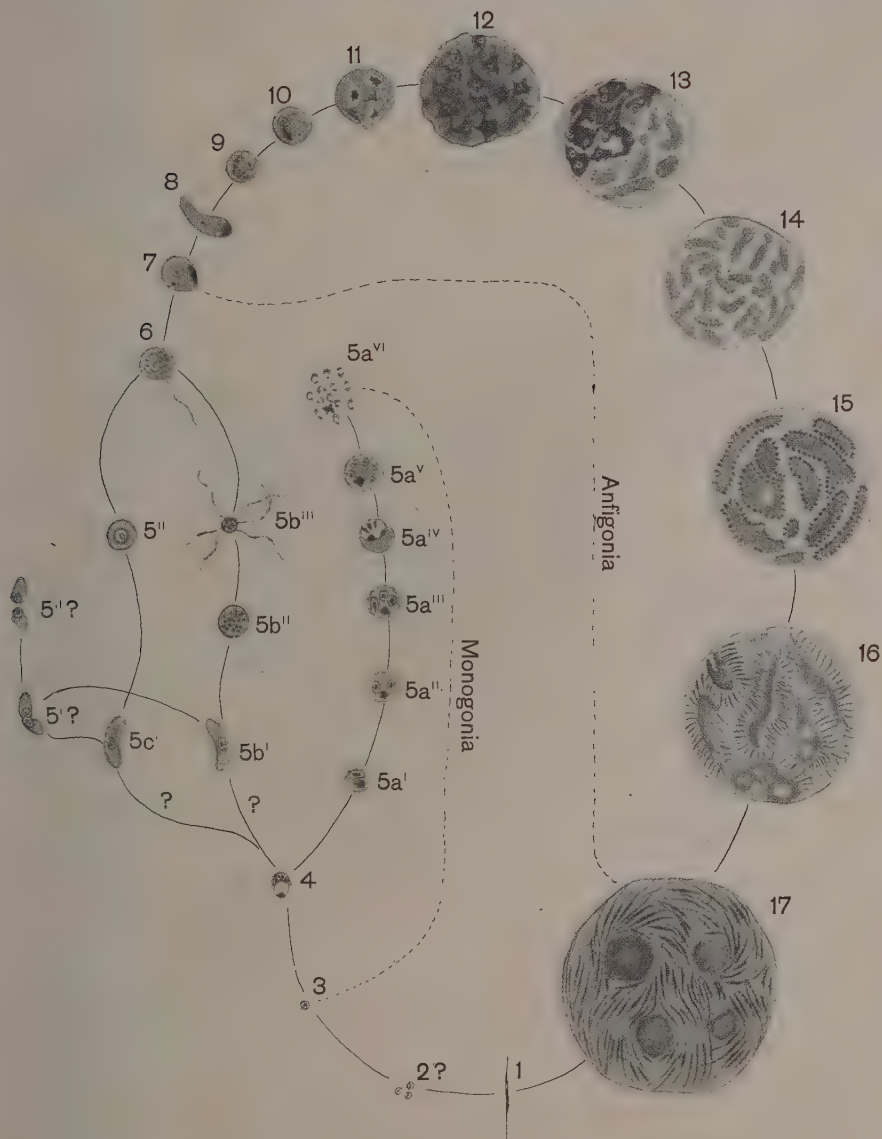
* Recebido para publicação a 23 de outubro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

desenvolvimento durante um período de 6 horas, em preparação observada ao microscópio, é tão minuciosa e verossímil que parece não haver dúvida sobre a realidade do fenômeno. O esporozoíta alojou-se dentro da hemácia, adquiriu contorno arredondado e vacúolo citoplasmático, e cresceu até ocupar $\frac{1}{4}$ do diâmetro do glóbulo, atingindo o estágio de esquizonte médio. Entretanto, por motivos inexplicáveis, todas as tentativas feitas posteriormente, por pesquisadores que buscavam confirmar a experiência de SCHAUDINN, resultaram em sistemático fracasso (YORKE, 1931; MISSIROLI, 1933, 1934; RAFFAELE, 1934a, 1934b, 1936a; KIKUTH, 1935; etc.). Também antes de SCHAUDINN, ensaios feitos no mesmo sentido haviam dado resultados negativos (GRASSI, 1901; RUGE, 1901).

Pouco antes de ser conhecido o trabalho de SCHAUDINN, foi expandida por GRASSI (1901) uma idéia verdadeiramente luminosa para dar conta do destino imediato do esporozoíta ao ser inoculado no organismo humano. Observando diferenças morfológicas existentes entre esporozoítas e esquizontes, achava GRASSI que estes não derivavam diretamente daqueles. Segundo ele, os esporozoítas inoculados no organismo humano multiplicar-se-iam de maneira ainda não determinada, originando uma geração dotada de caracteres particulares que estaria relacionada com o início da incubação da malária. Observando-se o esquema desse autor, na sua monografia sobre a malária (Est. 1, n.º 2?), compreende-se que a geração intermediária por ele suspeitada evolveria fora dos glóbulos vermelhos. Esta geração intermediária é que engendraria descendentes aptos a invadir as hemácias, já no fim da incubação.

De fato, a inoculação dos esporozoítas é seguida de um período de incubação mais ou menos longo, durante o qual não se encontram parasitos no sangue periférico. Terminada a incubação, os parasitos são achados mais ou menos facilmente nos exames de sangue.

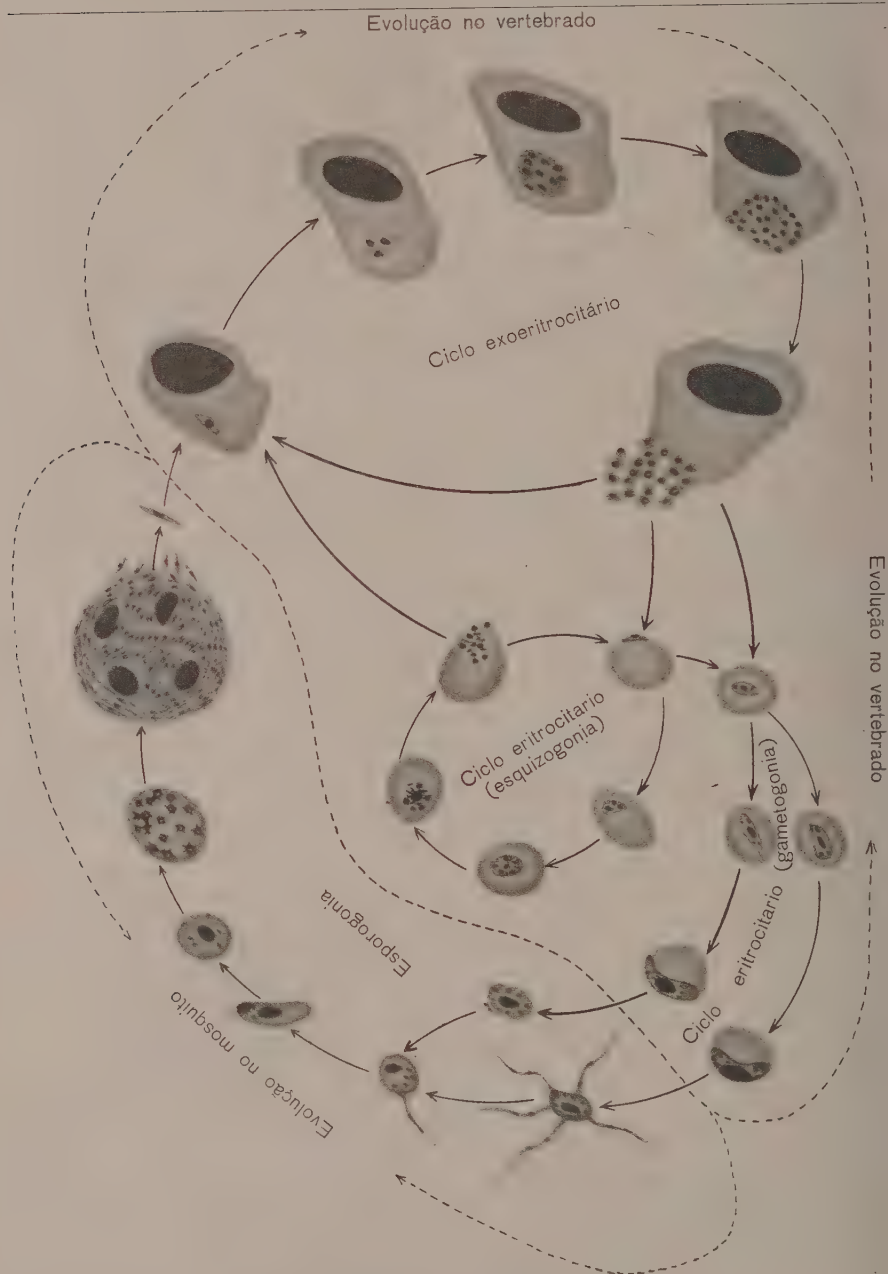
Sobre o que se passa durante a incubação, diz-se geralmente que as primeiras hemácias, infectadas de acordo com as observações de SCHAUDINN (pela penetração dos esporozoítas) dirigem-se para os órgãos profundos, principalmente o baço, em cujos capilares se acumulam. Aí então se reproduzem dentro dos glóbulos vermelhos, até atingirem um número suficiente para invadir a circulação geral e desencadear o acesso febril característico. Entretanto, a investigação rigorosa demonstra que durante a incubação não existem hemácias parasitadas em parte alguma. A transmissão da malária por inoculação de sangue, durante a incubação, já foi tentada numerosas vezes, por muitos investigadores, tanto no homem como nas aves, nunca tendo sido coroada de êxito (BOYD & THOMAS, 1934; KIKUTH, 1935; RAFFAELE, 1936a,



Evolução do parasito da malária, segundo Grassi.

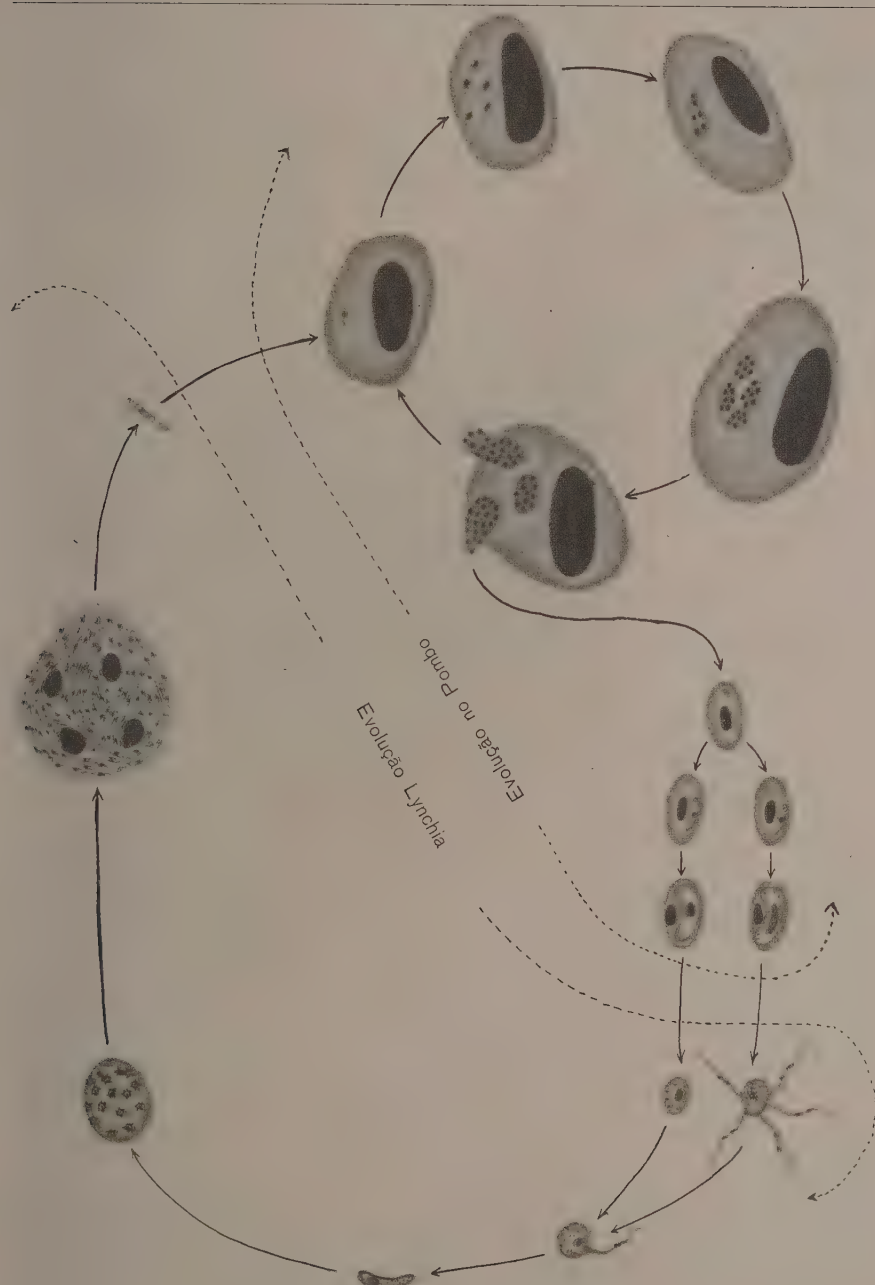
Em 2? está representada a suposta divisão do esporozoíto (1); que produzirá elementos (3) infectantes para as hemátias.

Em 5'?, e 5''? acha-se figurada a divisão partenogenética dos gametócitos, também imaginada pelo autor.



W. L. Paraense: O ciclo exoeritrocitário.

Ciclo evolutivo de um Plasmódio



W. L. Paraense: O ciclo exoeritrocitário.

Ciclo evolutivo do *Haemoproteus columbae*

1937b; CIUCA & col., 1937; MISSIROLI, 1937; WARREN & COGGESHALL, 1937; BOYD & MATTHEWS, 1939; etc.).

Tôdas essas experiencias negativas de inoculação de sangue denunciavam a invalidade das noções correntes sôbre o que se passa durante o período de incubação da malária. A explicação é dada pela recente doutrina do ciclo exoeritrocitário dos plasmodídeos, que vem evoluindo cada vez mais sôlidamente de alguns anos para cá.

Em 1931, JAMES apresentou os resultados gerais da prática da malarioterapia durante vários anos em alguns milhares de doentes de paralisia geral por êle tratados na Inglaterra. Entre múltiplos assuntos, comentava as diferenças dos resultados obtidos no tratamento da malária terapêutica, segundo a transmissão da mesma era feita por meio de sangue parasitado ou de esporozoítas. Quando se tornava necessária a ação do quinino, para sustar os acessos da malária, o medicamento era mais efeciente nos casos inoculados com sangue do que nos picados por mosquitos. Nestes últimos, além disso, eram mais comuns as recaídas, que se observavam em cêrca de 50% dos casos. Também nos inoculados com esporozoítas a quinino era ineficaz para evitar a multiplicação parasitária, isto é, não agia como profilático.

Para explicar essas diferenças emitiu JAMES duas hipóteses. A primeira foi que os esporozoítas, em vez de penetrarem nos glóbulos vermelhos, entrariam nas células do tecido conjuntivo ou nas que revestem os capilares sanguíneos, aí permanecendo até à rotura destas células, algum tempo depois.

Esta hipótese também explicaria o fato, algumas vêzes observado por JAMES, de que individuos inoculados com esporozoítas apresentavam prolongadíssima incubação, chegando mesmo até a vários meses. (Casos de incubação muito longa são referidos na bibliografia deste há muito tempo; ver MARCHIAFAVA & BIGNAMI, 1931, pg. 124). A segunda hipótese foi que os esporozoítas, por terem extremidades afiladas, penetrariam no corpo das hemácias, onde ficariam abrigados contra a ação do quinino; ao passo que os merozoítas, por terem contornos arredondados, não seriam capazes de penetrar nos glóbulos, ficando acolados à periferia e sujeitos à atividade medicamentosa.

A primeira dessas hipóteses parece corresponder à realidade dos fatos, achando-se em grande parte confirmada.

Efetivamente, poucos anos mais tarde começaram a ser evidenciados aspectos parasitários até então desconhecidos, em casos de malária das aves. Nestes casos eram encontrados os plasmódios habitualmente existentes nos glóbulos vermelhos, caracterizados pela presença de pigmento. Mas ao lado

dêles existiam também parasitos em esquizogonia, desprovidos de pigmento, de tamanho bem maior, cujas formas maduras possuíam maior número de núcleos e cujo caráter mais saliente era a localização no interior das células retículo-endoteliais. Estas esquizogonias apigmentadas foram sucessivamente observadas em várias espécies de plasmódios de aves, do homem e de sáurios: *P. elongatum* (HUFF & BLOOM, 1935; RAFFAELE, 1936b); *P. praecox* (RAFFAELE, 1936c); *P. gallinaceum* (JAMES & TATE, 1937a, 1937b); *P. vivax* (RAFFAELE, 1937c); *P. falciparum*, durante a incubação (RAFFAELE, 1938a), durante a fase aguda (PARAENSE & SILVA, 1941; GALVÃO, 1941) e na infecção crônica (CASINI, 1939); *P. malariae* (RAFFAELE, 1940); *P. cathemerium* (KIKUTH & MUDROW, 1937); *P. circumflexum* (MANWELL & GOLDSTEIN, 1938, 1939); *P. nucleophilum* (HEGNER & WOLFSON, 1938a, 1938b); *P. juxtanucleare* (BARRETO, 1943); *P. durae* (SIMPSON, 1944); *P. mexicanum* (THOMPSON & HUFF, 1944).

Êstes achados eram extremamente significativos, porque até então sabia-se que os plasmódios, evoluindo nos vertebrados, não eram capazes de infectar outros elementos além dos glóbulos vermelhos. Tomando como exemplo as considerações de BRUMPT, no seu *Précis de Parasitologie* (1936), aí encontramos, a respeito dos plasmodídeos (pág. 402):

"Esta família é a mais bem conhecida da subordem dos Hemosporídeos. Os parasitos que a compõem são amebóides, vivem nas hemácias do homem ou dos animais de sangue quente ou frio, e produzem pigmento negro denominado hemozoina. Sua reprodução se faz, como a dos Coccídeos, por esquizogonia e por esporogonia. Todos os seus estádios evolutivos no vertebrado se encontram nas hemácias."

Os grifos, que pertencem ao próprio BRUMPT, fazem sobressair a importância de certos elementos na caracterização dos plasmódios: formação de pigmento e evolução exclusivamente eritrocitária, no hospedeiro vertebrado. Pois bem: os achados há pouco referidos estavam demonstrando que os plasmódios não só podem evoluir em outros elementos além das hemácias, como também ao evoluir nessas outras células não produzem pigmento negro. Isto explica-se muito facilmente: o pigmento é elaborado à custa da hemoglobina, que não existe na célula retículo-endotelial.

A teoria do ciclo exoeritrocitário ainda não atingiu a forma definitiva, o que é natural num assunto cujo estudo foi iniciado há tão pouco tempo. Entretanto, ela já possui elementos definidos de valor suficiente para erigir um

arcabouço de doutrina. Tentarei resumir em seguida os fatos elementares que permitem construir essa teoria, em um esquema que naturalmente está sujeito a ligeiras variações dependentes das opiniões individuais (Est. 2).

Os esporozoítas, inoculados pelo mosquito, multiplicam-se inicialmente no ponto de inoculação (MISSIROLI, 1933, 1934; KIKUTH & MUDROW, 1938b, 1940; MUDROW, 1940; SCHULEMANN, 1942; PARAENSE, 1943; REICHENOW & MUDROW, 1943). É possível que parte dêles seja arrastada pela corrente san-

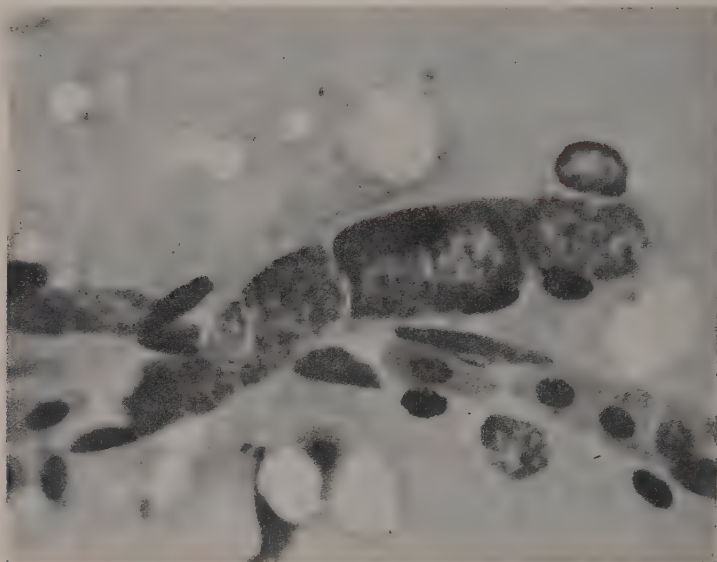


Fig. 1 — *P. gallinaceum*. Esquizogonia exoeritrocitária. Estádios pouco adiantados nos quais o protoplasma dos parasitos se cora intensamente de azul e os núcleos ainda não estão bem individualizados.

guínea para os órgãos profundos, ou siga mais lentamente pelos trajetos linfáticos (MISSIROLI, 1937; BOYD & KITCHEN, 1939). As fases mais precoces dessa multiplicação ainda são muito duvidosas, mas estão sendo intensamente pesquisadas. Depois de algum tempo, cerca de 3 dias, são vistos em quantidade relativamente grande, no ponto de inoculação, elementos semelhantes às formas exoeritrocitárias, dentro de células retículo-endoteliais do tecido subcutâneo (PARAENSE, 1943). Estes elementos derivam seguramente dos esporozoítas.

Depois de darem origem a várias gerações sucessivas no ponto de inoculação, tais elementos assumem uma distribuição mais geral, disseminando-se pelo sistema retículo-endotelial. De fato, na segunda metade do período de incubação eles já podem ser encontrados em pequena quantidade no interior das células retículo-endoteliais do fígado, do encéfalo, do baço e da medula óssea (KIKUTH & MUDROW, 1937, 1938b; SHORTT, MENON & IYER, 1940; IYER, SHORTT & MENON, 1941; etc.), onde também já se encontram elementos derivados da multiplicação dos esporozoítas que foram levados a esses órgãos pelas vias sanguínea e linfática.

Os parasitos exoeritrocitários multiplicam-se dentro das células retículo-endoteliais, dando esquizogonias apigmentadas volumosas (figs. 1, 2, 3 e 4) que crescem até romperem as células que as abrigam (fig. 5). São assim libertados numerosos corpúsculos semelhantes aos merozoítas do ciclo pigmentado, os quais penetram em outras células retículo-endoteliais. São os denominados merozoítas exoeritrocitários, que vão reiniciar novo ciclo apigmentado. Depois de certo número de gerações dessa natureza, e coincidindo com o fim da incubação, os merozoítas exoeritrocitários tomam um entre dois destinos: A maior parte deles cai na circulação sanguínea, invadindo os glóbulos vermelhos para realizar o conhecidíssimo ciclo pigmentado (fig. 7), enquanto uma parte continua a parasitar a célula retículo-endotelial, provocando as recaídas e a cronicidade e resistindo à ação da terapêutica (fig. 6).

Inicialmente, acreditou-se que somente os esporozoítas eram capazes de desenvolver o ciclo exoeritrocitário (RAFFAELE, 1936b, 1936c), e, assim, julgava-se que os parasitos, uma vez passando a evolver nos glóbulos vermelhos, não poderiam voltar às células retículo-endoteliais (RAFFAELE, 1938b). Depois apareceram observações referindo o encontro de esquizogonias exoeritrocitárias em animais inoculados com sangue em vez de esporozoítas (RAFFAELE, 1937a; KIKUTH, 1937; KIKUTH & MUDROW, 1938a; CORRADETTI, 1938; CHORTIS, 1938; JAMES, 1939, etc.). A explicação mais plausível para esta complicação foi logo apresentada: no sangue circulante existem representantes do sistema retículo-endotelial, os monócitos, que podem aparecer parasitados por esquizontes exoeritrocitários, e além disso estes esquizontes podem ser lançados na corrente sanguínea pelas células endoteliais que os abrigam. Os monócitos parasitados, ou os esquizontes exoeritrocitários libertados no sangue, uma vez inoculados dariam as formas exoeritrocitárias encontradas nos novos animais (RAFFAELE, 1937a, 1938b). Porém sabe-se hoje que os parasitos dos glóbulos vermelhos, pelo menos em certas espécies de plasmódios, podem voltar a evolver nas células retículo-endoteliais. Tal fato foi induzido por JAMES (1939) para explicar os resultados dos seus trabalhos com *P. galinaceum*, sendo em seguida comprovado por COULSTON & MANWELL (1940,

1941). Estes autores, inoculando uma única hemácia parasitada pelo *P. circumflexum*, retirada do sangue com micropipeta, obtiveram uma infecção muito leve, com parasitismo exclusivamente sanguíneo. Porém depois de algumas passagens apareceram as formas exoeritrocitárias à medida que a infecção se ia agravando por inoculações sucessivas.

Parece, entretanto, que o regresso dos plasmódios dos glóbulos vermelhos ao retículo-endotelio só se verifica raramente na malária humana. Na prática da malarioterapia observa-se que, em geral, as infecções induzidas por

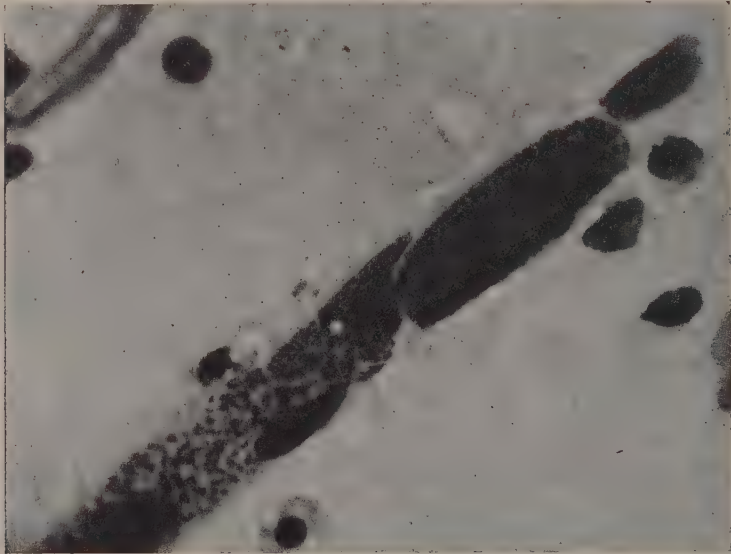


Fig. 2 — Estádio mais evolvido. Massas esquizogônicas mais volumosas que as da fig. anterior, observando-se tendência à individualização dos merozoítas.

meio de sangue parasitado são facilmente evitáveis e curáveis pelo quinino, não dão recaídas e evoluem mais benignamente do que os casos infectados por esporozoítas, sendo mesmo comuns as curas espontâneas. Estas constatações sugerem a ausência de formas exoeritrocitárias no organismo.

A noção do ciclo exoeritrocitário representa um conceito revolucionário apenas para aqueles que se colocam no pôsto de observação exclusivo ao campo da malária. Entretanto, nada mais natural que admi-ti-la para quem compara, sob o ponto de vista evolucionístico, a biologia do plasmódio com

a dos outros parasitos afins. A maior parte dos hematozoários fez a sua adaptação à vida parasitária dentro de células do sistema retículo-endotelial. De todos êles, apenas os babesídeos ainda não revelaram possuir um ciclo assexuado em células daquele sistema, não sendo improvável que tal ciclo ainda venha a ser encontrado.

O ciclo exoeritrocitário dos plasmódios assemelha-se estreitamente à evolução esquizogônica dos hemoproteídeos, descrita por ARAGÃO (1907, 1908a, 1908b) para o *Haemoproteus columbae*. Neste caso os esporozoítas, inoculados pela linchia, penetram em células do retículo-endotélio, multiplicando-se por esquizogonia nos elementos endoteliais do pulmão. Formam-se assim merozoítas semelhantes aos do ciclo exoeritrocitário, que são lançados na circulação sanguínea. Aqui chegados, não realizam a esquizogonia eritrocitária, como fazem os plasmódios, transformando-se, porém, diretamente em gametócitos. De modo que a ausência de esquizogonia dos hemoproteídeos nos glóbulos vermelhos fica sendo o único fato que permite distingui-los dos plasmodídeos. A existência do ciclo exoeritrocitário aproxima essas duas famílias, tornando menos profunda a demarcação entre elas (Estampa 3).

Muitos argumentos têm sido dirigidos contra a teoria do ciclo exoeritrocitário. Dentre tôdas as opiniões contrárias, a mais interessante parece ser aquela que considera os elementos exoeritrocitários como alheios ao ciclo do parasito da malária. Tratar-se-ia de infecções mistas. Na monografia de HEWITT (1940) sobre a malária aviária, são enumerados os pontos principais nos quais se baseiam as opiniões favoráveis à infecção mista (pg. 179). Entretanto já foram feitas várias tentativas para separar o plasmódio do possível parasito associado, nada se tendo ainda conseguido (KIKUTH & MUDROW, 1938b; HEGNER & WOLFSON, 1938b, 1939). Nunca foi assinado o encontro de qualquer coisa semelhante às formas exoeritrocitárias nos capilares do cérebro de aves livres de malária. No decurso dos meus trabalhos, as formas exoeritrocitárias aparecem em animais nascidos e criados no laboratório, ao abrigo de contaminações tanto quanto possível, e infectados por picada de mosquitos também nascidos no laboratório e cujas glândulas salivares só contêm esporozoítas de determinada espécie de plasmódio. Finalmente, no ponto de inoculação dos esporozoítas desenvolvem-se esquizogonias exoeritrocitárias típicas (KIKUTH & MUDROW, 1938b, 1940; MUDROW, 1940; PARAENSE, 1943; REICHENOW & MUDROW, 1943).

O aspecto morfológico dos elementos exoeritrocitários é o mesmo em tôdas as espécies de plasmódios nas quais êsses elementos têm sido observados. Esta semelhança é um dos fatos que parecem apoiar a idéia da infecção mista, mas não constitui sólido argumento para o fim proposto. Basta

lembrar a semelhança existente entre os esquizontes jovens (trofozoítas) eritrocitários de todos os plasmódios aviários, não obstante pertencerem a espécies diferentes. Lembrarei ainda que a morfologia dos elementos evolutivos de um plasmódio no mosquito é tão semelhante em tôdas as espécies nas quais esta evolução é conhecida, que ninguém poderá dizer de que espécie se trata pela simples observação dos aspectos morfológicos. Segundo Boyd (1935) o critério morfológico é elemento inseguro para a identificação das espécies de esporozoítas.



Fig. 3 -- Volumoso esquizonte quase maduro.

O ciclo exoeritrocitário ainda não foi assinalado em tôdas as espécies de plasmódios. Entretanto, para que êle tenha validade, não é necessário que compareça em tôdas as espécies. Entre os tripanosomas, observa-se que algumas espécies histotrópicas são capazes de evoluir no retículo-endotêlio sob a forma de leishmânias, enquanto outras espécies não possuem esta propriedade. Se o mesmo acontecer entre os plasmódios, em relação ao ciclo exoeritrocitário, a consequência será reduzir a extensão da noção do referido ciclo, e distinguir espécies capazes e incapazes de evoluir no retículo-endotêlio. Entretanto acredito que o fato de não ser ainda conhecido este ciclo em tôdas as espécies de plasmódios deve ser explicado antes por deficiências

do método empregado para a sua pesquisa. Relativamente à formação dos elementos exoeritrocitários, existem certas diferenças de comportamento entre as várias espécies de plasmódios.

É assim que o *P. praecox*, inoculado sob a forma de esporozoíta, dá esquizontes exoeritrocitários durante a incubação e depois êstes esquizontes vão passando para as hemácias, esgotando-se depressa os mananciais primitivos do retículo-endotélio. Tanto que, depois de iniciada a infecção sanguínea, é difficilimo o encontro dos parasitos exoeritrocitários. Se o ciclo exoeritrocitário aqui é rápido, e os seus elementos se esgotam à medida que incrementa a infecção do sangue, devem êstes ser procurados de preferência nas últimas horas do período de incubação, quando, conforme tudo faz supor, serão seguramente encontrados. Aliás, no hemoproteu do pombo, cujo ciclo reticulo-endotelial é indiscutível e universalmente aceito depois dos trabalhos de ARAGÃO, acontece coisa semelhante. Muitas vêzes é praticamente impossível o encontro de formas reticulo-endoteliais em pombos com infecção sanguínea bastante intensa.

O *P. gallinaceum* e o *P. cathemerium* dão formas exoeritrocitárias durante a incubação, que depois são parcialmente lançadas no sangue, permanecendo outra parte como um resíduo no retículo-endotélio. Aqui os parasitos exoeritrocitários podem ser encontrados ao lado dos parasitos sanguíneos em qualquer período da infecção.

O *P. elongatum* forma esquizontes exoritrocitários que também persistem durante tôda a infecção, predominando de maneira notável sôbre os parasitos sanguíneos. Aqui acontecem dois fatos interessantes: a divisão esquizogônica dos parasitos pigmentados tem lugar nos capilares das vísceras, como no *P. falciparum*; e as formas encontradas no sangue periférico são trofozoítas e grande abundância de gametócitos, como nos hemoproteus.

As quatro espécies aviárias referidas são as mais bem estudadas sob o ponto de vista do ciclo exoeritrocitário. Além delas, também foram assinaladas formas reticulo-endoteliais no *P. circumflexum*, *P. nucleophilum*, *P. juxtannucleare* e *P. durae*, não tendo sido ainda encontradas nas seguintes espécies: *P. hexamerium*, *P. lophurae*, *P. lutzi*, *P. oti*, *P. paddae*, *P. polare*, *P. rouxi*, *P. subpraecox* e *P. vauhani*. Julgo digno de atenção o fato de que em tôdas estas últimas espécies, com excepção de *P. rouxi* e *P. subpraecox*, é inteiramente desconhecida a evolução no mosquito. É muito provável que apareçam as formas exoeritrocitárias quando se conseguir a transmissão por meio de esporozoítas. Em cinco das oito espécies portadoras de formas exoeritrocitárias é conhecida a evolução no mosquito, faltando determinar esta evolução no *P. durae*, *P. juxtannucleare* e *P. nucleophilum*. As duas últimas espécies só revelaram o ciclo exoeritrocitário nas mãos de BARRETO (1943) e de HEGNER & WOLFSON (1938a, 1938b), respectivamente, assim mesmo de

modo escasso, não tendo sido êste ciclo observado por outros pesquisadores. O *P. durae*, ainda pouco estudado, parece ter um comportamento semelhante ao do *P. gallinaceum*. Quanto a *P. subpraecox* e *P. rouxi*, não é de meu conhecimento qualquer trabalho em que estas espécies sejam estudadas sob o ponto de vista da esquizogonia exoeritrocitária. Para se afirmar, portanto, a ausência absoluta de esquizogonias reticulo-endoteliais numa determinada espécie de plasmódio, é preciso provocar-se a infecção não só por inoculação de sangue como também por picada de mosquito, e pesquisá-la em tôdas as fases da infecção do vertebrado.

A seguir passarei em revista alguns dos problemas de malariologia que encontram solução quando reduzidos aos termos da teoria exoeritrocitária.



Fig. 4. — Merozoítas maduros bem caracterizados pelo aspecto do núcleo em ferradura ou em anel. Nesta fig. e nas três precedentes vê-se como as células endoteliais estão intensamente bloqueadas pelos parasitos.

Já foi visto como os fatos observados no período de incubação podem ser claramente compreendidos de acôrdo com esta teoria.

Outro fato que nunca foi satisfatôriamente explicado em função dos postulados clássicos é o da ineficácia dos medicamentos profiláticos usuais. Se de um lado existem os que acreditam na ação preventiva dos antimalá-

cos conhecidos, muitos outros duvidam de tal ação ou negam-na inteiramente, baseados nos resultados da experimentação. Muitos ensaios feitos sobre o homem, utilizando o quinino antes da inoculação de esporozoítas e continuando a aplicação do medicamento durante muitos dias após a inoculação, têm demonstrado que o poder infeccioso do esporozoíta não é aniquilado. Os pacientes apresentam a malária depois de uma incubação um tanto mais longa, e muitas vezes após incubação normal. Quase sempre a sintomatolo-

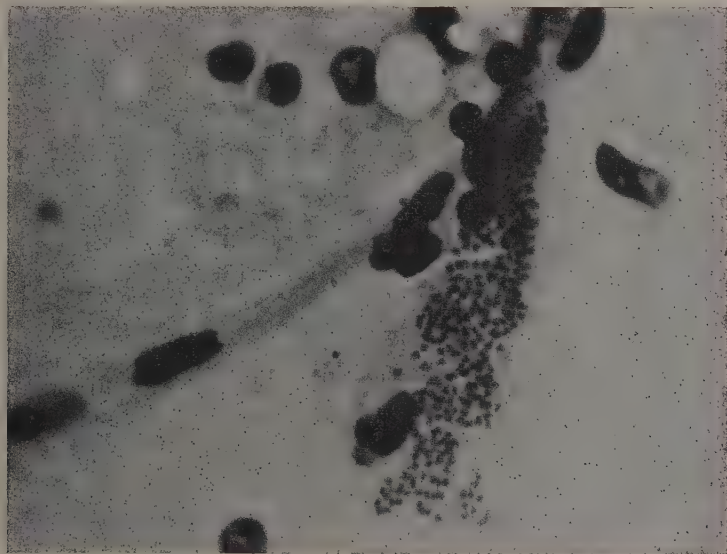


Fig. 5 — A tração exercida durante a confecção do preparado provocou a ruptura de uma célula endotelial, libertando inúmeros merozoítas maduros.

gia é atípica, sendo os parasitos encontrados em quantidade ínfima no sangue e podendo persistir ou desaparecer juntamente com os sintomas, para reaparecer mais tarde, em intermitências irregulares. Enquanto dura a administração do quinino estes surtos se repetem de maneira periódica até que, suspenso o medicamento, a malária muitas vezes se revela claramente (JAMES, 1931).

No paludismo aviário também se depara o experimentador com a mesma ineficácia do quinino e da atebrina para prevenir a reprodução do plasmódio. Interrompida a profilaxia medicamentosa, aparece a infecção. Parece que a plasmoquina possui uma ação profilática mais nítida, porém esta geralmente só se faz sentir em dose mais alta do que a tolerada normalmente pelo organismo.

Ao contrário do que ficou exposto, a administração do quinino previne facilmente o aparecimento da malária em indivíduos inoculados com sangue parasitado (JAMES, 1931).

Se encararmos os dados da questão pelo ponto de vista da teoria exo-eritrocitária, concluiremos sem dificuldade que a ação dos antimaláricos conhecidos só se exerce contra os parasitos que evoluem no sangue. Os esporozoítas nada sofrem, em primeiro lugar porque certamente oferecem resistência a êsses medicamentos, e em seguida porque assumem localização in-

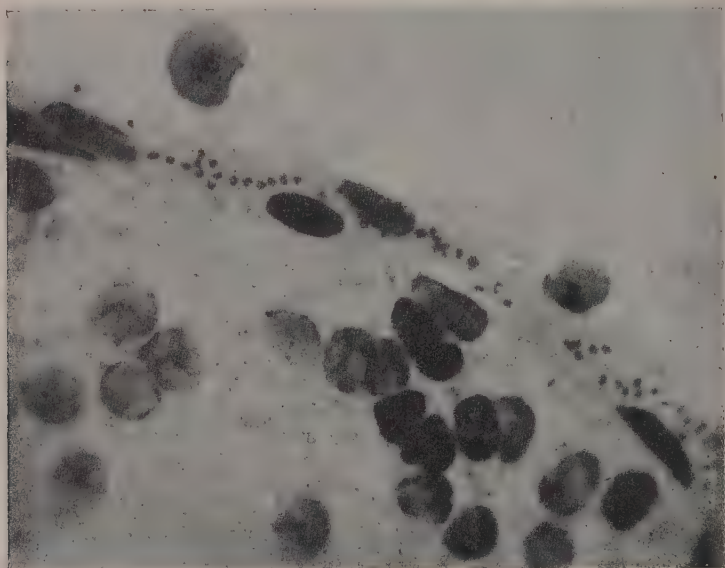


Fig. 6 — Elementos encontrados em um caso tratado durante 20 dias

tracelular, no interior dos elementos reticulo-endoteliais. Ai acantonados, vão êles realizar a sua evolução exoeritrocitária, ao abrigo do agente terapêutico, e só depois que os seus descendentes passam a parasitar as hemácias pode o tratamento surtir efeito.

A ineficácia do quinino contra os elementos exoeritrocitários é fato que tenho verificado sempre que o tenho pôsto à prova. Além disso, é claramente demonstrado pela seguinte experiência de ADLER & TCHERNOMORETZ (1941), que tenho repetido numerosas vêzes com resultados idênticos:

Um pequeno lote de galinhas foi inoculado com sangue portador de *P. gallinaceum*. Ao aparecerem os primeiros parasitos sanguíneos, os animais foram tratados intensivamente com o cloridrato de quinino (150 mg por

quilo), desaparecendo por completo os plasmódios dos glóbulos vermelhos. Os órgãos destes animais, entretanto, apresentaram esquizontes exoeritrocitários, e foram inoculados em novas aves. No dia seguinte ao da inoculação estas últimas começaram a receber altas doses de quinino. Apesar do tratamento intensivo, apareceram pequenos trofozoítas nos glóbulos vermelhos, resultantes sem nenhuma dúvida dos esquizontes exoeritrocitários. Estes trofozoítas, entretanto, nem chegavam a crescer, perecendo rapidamente sob o efeito da medicação. Ainda aqui, apesar de negativo o sangue, existiam numerosos esquizontes exoeritrocitários nas vísceras. A inoculação destes órgãos em aves também quininizadas deu resultado idêntico, e o mesmo reproduziu-se em cinco passagens sucessivas, quando a experiência foi encerrada. Como se vê, o quinino em nada afeta o desenvolvimento dos parasitos exoeritrocitários, e uma vez que estes são os únicos existentes durante a incubação, resta-nos aguardar a descoberta de um agente terapêutico eficaz contra eles para podermos falar na solução do problema da profilaxia medicamentosa do paludismo.

Outro problema ainda insolúvel é o das recaídas da malária. Não obstante a ação do quinino e da atebrina sobre os parasitos pigmentados assexuados ser coisa verificada, nem sempre se consegue na malária de primeira invasão uma cura verdadeiramente radical, sem que seja seguida de uma ou mais recaídas. Aqui acontece o mesmo que foi referido a respeito da profilaxia: a malária induzida com esporozoítas e tratada com o quinino apresenta no mínimo 50% de recaídas, ao passo que estas são pouquíssimo freqüentes quando se inocula sangue parasitado (JAMES, 1931). Cabem ao caso argumentos idênticos aos emitidos a respeito da profilaxia medicamentosa. Os parasitos que, ao fim da incubação, permanecem residualmente no retículo-endotélio, não são atacados pelos medicamentos conhecidos, parecendo mesmo que estes medicamentos dificultam a passagem dos esquizontes exoeritrocitários para o sangue. Pelo menos é o que tenho observado com o *P. gallinaceum*: a administração de quinino faz desaparecer completamente os parasitos assexuados sanguíneos, e se o tratamento é mantido e o animal sacrificado, encontram-se as células retículo-endoteliais repletas de esquizogonias exoeritrocitárias em quantidade excessivamente maior que nos animais de controle. As figuras 1-6 correspondem a preparados de cérebro de pintos tratados intensivamente com o cloridrato de quinino. O mesmo observou RAFFAELE (1938b) em infecções tratadas com atebrina. É de supor que no homem aconteça coisa semelhante. Numerosas observações, que parece não terem sido levadas na devida conta, têm demonstrado que a malária inoculada por picada de mosquito e tratada intensivamente logo ao aparecimento dos primeiros sintomas, é bastante fértil em recaídas.

Esta questão das recaídas já foi encarada de várias maneiras. Durante muito tempo julgou-se que eram causadas pela partenogênese dos gametócitos fêmeos, de acordo com a suposição de GRASSI (Est. 1, ns. 5' e 5'') expendida nos seus *Studi di un zoologo sulla malaria* e com sucessivas observações dos velhos pesquisadores (ZIEMANN, 1906; MAURER, 1902; PITTALUGA, 1903; etc.). A noção da partenogênese, entretanto, foi definitivamente firmada em consequência dos trabalhos de SCHAUDINN (1903). Baseando-se na sua observação, dizia este autor que os macrogametócitos do *P. vivax* eram capazes de se dividir em duas porções, uma das quais proliferaria originando uma esquizogonia. Mas as figuras apresentadas pelos

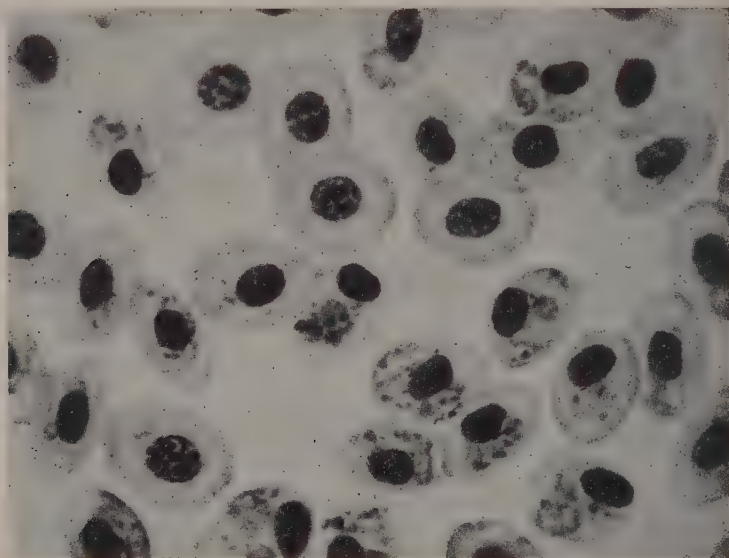


Fig. 7 — *P. gallinaceum*. Parasitos pigmentados nos glóbulos vermelhos. Infecção aguda. Apenas dois glóbulos indenes.

autores indicam de modo mais ou menos claro, quando existem, que se tratava da infecção de uma única hemácia por duas formas de parasitos, coisa que se observa com relativa freqüência. Várias outras explicações foram tentadas. Entre as noções hoje prevalentes está a da quinino-resistência dos parasitos dos glóbulos vermelhos (NEIVA, 1910; WENYON, 1921, etc.). Depois de um tratamento, mesmo intensivo, ficam no organismo alguns parasitos residuais que evoluem tórpidamente nas hemácias e cuja multiplicação lenta é controlada pelo mecanismo da resistência orgânica. Uma vez decaída

esta, a multiplicação parasitária se acelera e atinge níveis elevados capazes de desencadear a sintomatologia da recaída (BIGNAMI, 1910; ROSS, 1911).

De acordo com a doutrina exoeritrocitária a recaída tem uma explicação muito simples. Os parasitos que, depois da incubação, ficam envolvendo no retículo-endotélio, são capazes de aí permanecer por longo tempo, mesmo nos casos tratados, pois não são atacados pelos medicamentos usuais. De tempos a tempos eles são lançados na corrente circulatória, passando a evolver nas hemácias. Esta noção substitui vantajosamente a idéia da quinino-resistência dos esquizontes pigmentados, além de explicar porque nos casos rebeldes ao tratamento a inoculação do sangue parasitado em indivíduo indene transmite a este último uma infecção quase sempre tipicamente sensível ao quinino, se bem que oriunda dos mesmos parasitos "resistentes" ao medicamento (TEIXEIRA, 1935).

Apoiando esta explicação para as recaídas encontra-se na bibliografia um caso de malária crônica, produzida pelo *P. falciparum*, no qual a volta dos parasitos foi tão violenta que provocou a morte da paciente. Neste caso encontraram-se as células endoteliais dos capilares do cérebro repletas de esquizogonias exoeritrocitárias (CASINI, 1939).

Ainda não estão bem conhecidos os caracteres do ciclo exoeritrocitário nos plasmódios humanos. É preciso lembrar que este ciclo apresenta certos aspectos particulares a cada espécie parasitária, como já ficou dito. Há plasmódios que dão esquizontes exoeritrocitários durante toda a evolução da malária por eles causada, sempre em grande abundância. Outros formam estes esquizontes apenas durante a incubação, derramando-os logo quase totalmente na circulação sanguínea, de modo a restar somente um número reduzidíssimo no retículo-endotélio. Os plasmódios humanos parecem entrar nesta última categoria (RAFFAELE, 1938b). O escasso número de parasitos exoeritrocitários residuais é compatível com a evolução tórpidas própria à malária humana, a explica o fato de ser mais facilmente curável esta malária depois de várias recaídas do que nos primórdios da infecção, como foi fartamente comprovado por JAMES (1931).

Além desta escassez de formas endoteliais, concorre para dificultar o estudo do ciclo exoeritrocitário no homem o grande volume das vísceras humanas em comparação com as das aves nas quais a malária tem sido bem estudada. Disso resulta uma concentração muito maior de parasitos no preparado microscópico de um cérebro de ave do que no de um cérebro humano.

Leve-se ainda em conta a maior afluência de parasitos comumente observada no organismo das aves, que podem sobreviver a uma infecção de quase 100% das hemácias (fig. 7), ao passo que no homem essa taxa não é atingida porque a morte intervém com muita antecedência. A dispersão dos parasitos exoeritrocitários na massa enorme dos tecidos humanos torna difícil o encontro desses parasitos. Entretanto, eles já foram assinalados no período de incubação e na fase aguda da infecção, na medula óssea esternal de paráliticos gerais inoculados com esporozoítas de *P. vivax* (RAFFAELE, 1937c; TARSITANO & LUCREZI, 1939), de *P. falciparum* (RAFFAELE, 1938a, 1940) e também de *P. malariae* (RAFFAELE, 1940). Foram encontrados ainda em casos de morte por malária, tanto aguda (PARAENSE & SILVA, 1941; GALVÃO, 1941) como crônica (CASINI, 1939). É interessante assinalar que nos casos necropsiados, todos vitimados pelo *P. falciparum*, eles têm sido encontrados mais freqüentemente no cerebelo e em seguida no cérebro. Esta localização encefálica é a regra no *P. gallinaceum* e em certos tipos de *P. cathemerium*. Talvez uma pesquisa mais apurada dos elementos exoeritrocitários nos casos mortais de malária humana, principalmente nos casos agudos intensamente tratados desde o início, resulte no encontro mais freqüente desses elementos. É fato verificado que nas aves a mortalidade por malária, assim como a resistência ao tratamento, coincidem com a existência de formas exoeritrocitárias, sendo provável que o mesmo aconteça no homem.

REFERÊNCIAS

ADLER, S. & I. TCHERNOMORETZ

1941. Continued passage of extra-erythrocytic forms of *Plasmodium gallinaceum* in the absence of erythrocytic schizogony. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 35 (2): 241-246.

ARAGÃO, H. B.

1907. Sobre o cyclo evolutivo do halteridio do pombo. (Nota preliminar.) *Brazil-Medico* 21 (15) : 141-142. (2.^a nota) *Ibid.* 21 (31) : 301-303.
- 1908a. Über den Entwicklungsgang und die Übertragung von *Haemoproteus columbae*. *Arch. Protistenk.* 12 (1-2) : 154-167.
- 1908b. Sobre o ciclo evolutivo e a transmissão do *Hemoproteus columbae*. *Rev. Med. S. Paulo* 11 (20) : 409-419.

BARRETO, M. P.

1943. Malaria aviaria. III. Sobre o encontro de formas exoeritrocíticas do "*Plasmodium juxtannucleare*" Versiani e Gomes, 1941. Nota prévia. *O Hospital* 24 (5) : 643-645.

BIGNAMI, A.

1910. Sulla patogenesi delle recidive nelle febbri malariche. *Atti Soc. Studi Malaria* 11 : 731-745.

BOYD, M. F.

1935. The comparative morphology of the sporozoites of the human species of *Plasmodium*, Marchiafava and Celli, 1885. *Jour. Parasit.* 21 (4) : 255-259.

BOYD, M. F. & S. F. KITCHEN

1939. The demonstration of sporozoites in human tissues. *Amer. Jour. Trop. Med.* 19 (1) : 27-31.

BOYD, M. F. & C. B. MATTHEWS

1939. An observation on the incubation period of *Plasmodium falciparum*. *Amer. Jour. Trop. Med.* 19 (1) : 69-71.

BOYD, M. F. & W. K. STRATMAN-THOMAS

1934. Studies on benign tertian malaria. 7. Some observations on inoculation and onset. *Amer. Jour. Hyg.* 20 (2) : 488-495.

BRUMPT, E.

1936. *Précis de Parasitologie*. 5.^a edição, Masson et Cie. Paris.

CASINI, G.

1939. La fase apigmentata di evoluzione dei plasmodidi nella malaria cronica. *Riv. Malariol.* 18 (2) : 73-75.

CHORTIS, P.

1938. Su alcuni stadi di sviluppo del *Plasmodium gallinaceum* Brumpt, 1935. I. Nota. *Riv. Parassit.* 2 (2) : 121-128.

CIUCA, M., L. BALLIF, M. CHELARESCO, M. ISANOS & L. GLASER

1937. Contributions à l'étude de la tierce maligne expérimentale. Pouvoir infectant du sang au cours de l'incubation. *Riv. Malariol.* 16 (2) : 85-90.

CORRADETTI, A.

1938. Alcune osservazioni sul ciclo schizogonico del *Plasmodium gallinaceum* e del *Plasmodium cathemerium*. *Riv. Malariol.* 17 (1) : 15-19.

COULSTON, F. & R. D. MANWELL

1940. Single-parasite infections and exoerythrocytic schizogony in *Plasmodium circumflexum*. *Jour. Parasit.* 26 (6) suplemento : 27.
1941. Idem, idem. *Amer. Jour. Hyg.* 34 (2) Sec. C : 119-125.

GALVÃO, A.

1941. Sobre o encontro de formas apigmentadas de *Plasmodium falciparum* em células do sistema reticulo endotelial. *Rev. Med. Cir. S. Paulo*, 1 (4-6) : 158-159.

GRASSI, B.

1901. *Die Malaria. Studien eines Zoologen*. G. Fischer, Jena. Tradução do original italiano de 1900: *Studi di un zoologo sulla malaria*.

HEGNER, R. & F. WOLFSON

- 1938a. *Toxoplasma*-like parasites in canaries infected with *Plasmodium*. *Amer. Jour. Hyg.* 27 (1) : 212-220.
1938b. Association of *Plasmodium* and *Toxoplasma*-like parasites in birds. *Ibid.* 28 (3) : 437-454.
1939. Tissue-culture studies of parasites in reticulo-endothelial cells in birds infected with *Plasmodium*. *Ibid.* 29 (2) Sec. C : 83-87.

HEWITT, R.

1940. *Bird Malaria*. The Johns Hopkins Press, Baltimore.

HUFF, C. G. & W. BLOOM

1935. A malarial parasite infecting all blood and blood forming cells of birds. *Jour. Infect. Dis.* 57 (3) : 315-336.

IYER, P. V. S., H. E. SHORTT & K. P. MENON

1941. The stage of *Plasmodium gallinaceum* found in the incubation period. Second observation. *Jour. Malaria Inst. India* 4 (2) : 179-180.

JAMES, S. P.

1931. Some general results of a study of induced malaria in England. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 24 (5) : 477-538.
1939. The incidence of exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* in relation to the mode of infection. *Ibid.* 32 (6) : 763-769.

JAMES, S. P. & P. TATE

- 1937a. New knowledge of the life-cycle of malaria parasites. *Nature* (Londres) 139 (3517) : 545.
1937b. Preparations illustrating the recently discovered cycle of avian malaria parasites in reticulo-endothelial cells. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 31 (1) : 4-5.

KIKUTH, W.

1935. L'immunologie expérimentale et la chimiothérapie du paludisme. *Riv. Malariol.* 14 (6) Suplemento : 71-80.
1937. Endotheliale Schizogonie bei Hühnermalaria (Pl. gallinaceum, E. Brumpt 1935). *Zentralbl. Bakter. I. Abt. Orig.* 140 (3-8) : 227-229.

KIKUTH, W. & L. MUDROW

1937. Über pigmentlose Schizogonieformen bei Vogel malaria. *Klin. Wochenschr.* 16 (48) : 1690-1691.
1938a. Malariaübertragungsversuche mit Blut und Organen sporozoiteninfizierter Karnarienvögel. *Riv. Malariol.* 17 (1) : 1-14.

- 1938b. Die endothelialen Stadien der Malaria-Parasiten in Experiment und Theorie. *Zentralbl. Bakter. I. Abt. Orig.* 142 (3-4): 113-132.
1940. Die Umwandlung der Sporozoiten in die endotheliale Phase der Malaria-Parasiten. *Riv. Malariol.* 19 (1) : 1-15.
- MANWELL, R. D. & F. GOLDSTEIN
1938. Exoerythrocytic stages in the development of *Plasmodium circumflexum* and a comparison of these stages with *Toxoplasma*. *Jour. Parasit.* 24 (suplemento) : 21-22.
1939. Exoerythrocytic stages in the asexual cycle of *Plasmodium circumflexum*. *Amer. Jour. Trop. Med.* 19 (3) : 279-295.
- MARCHIAFAVA, E. & A. BIGNAMI
1931. *La infezione malarica*. 2.^a edição. F. Vallardi. Milão.
- MAURER, G.
1902. Die Malaria perniciosa. Beitrag zur Biologie und Morphologie ihres Erregers. *Centralbl. Bakter. I. Abt. Orig.* 32 (10) : 695-719.
- MISSIROLI, A.
1933. Ricerche sullo sviluppo dei parassiti malarigeni. Nota preventiva. *Riv. Malariol.* 12 (5) : 985-986.
1934. Sullo sviluppo dei parassiti malarici. Nota 2.^a *Ibid.* 13 (5) : 539-552.
1937. Sullo sviluppo dei parassiti malarici. III. Nota. *Ibid.* 16 (2) : 99-107.
- MUDROW, L.
1940. Klinische und parasitologische Befunde und chemotherapeutische Ergebnisse bei der Hühnermalaria. *Arch. Schiffs- Trop. Hyg.* 44 (6) : 257-275. Não foi visto o original. Resumo em *Trop. Dis. Bull.* 1943, 40 (2) : 116-117.
- NEIVA, A.
1910. Formação de raça do hematozoário do impaludismo resistente á quinina. *Mem. Inst. O. Cruz* 2 (1) : 131-140.
- PARAENSE, L.
1943. Aspectos parasitários observados no local inoculado com esporozoítos de *Plasmodium gallinaceum*. Nota preliminar. *Mem. Inst. O. Cruz* 38 (3) : 353-359.
- PARAENSE, L. & E. M. SILVA
1941. Esquizogonia exoeritrocitária do "*Plasmodium falciparum*". *O Hospital* 20 (1) : 99-106.
- PIITALUGA, G.
1903. Partenogenesi dei macrogameti di una varietà di *Laverania* (*Laverania malariae* var. *mitis*). (Osservazioni sulle forme della infezione malarica nella provincia di Barcelona). *Arch. Parasit.* 7 (3) : 389-397.

RAFFAELE, G.

- 1934a. Sul comportamento degli sporozoi nel sangue dell'ospite. *Riv. Malariol.* 13 (4) : 395-403.
- 1934b. Sul comportamento degli sporozoi nel sangue dell'ospite. Nota II^a. *Ibid.* 13 (6) : 705-706.
- 1936a. Potere infettante del sangue durante l'incubazione della malaria aviaria. *Ibid.* 15 (2) : 77-87.
- 1936b. Il doppio ciclo schizogonico di *Plasmodium elongatum*. *Ibid.* 15 (5) : 309-317.
- 1936c. Presumibili forme iniziali di evoluzione di *Plasmodium relictum*. (Nota preventiva). *Ibid.* 15 (5) : 318-324.
- 1937a. Ancora sul ciclo schizogonico di *Plasmodium elongatum*. *Ibid.* 16 (1) : 79-83.
- 1937b. Sullo sviluppo iniziale dei parassiti malarici nell'ospite vertebrato. *Ibid.* 16 (3) : 185-198.
- 1937c. Ricerche sul ciclo di evoluzione iniziale dei parassiti malarici umani. *Ibid.* 16 (6) : 413-418.
- 1938a. Evoluzione di *Plasmodium*, *Toxoplasma* ed altri microrganismi negli organi interni dei vertebrati. *Ibid.* 17 (2) : 85-100.
- 1938b. La fase primaria dell'evoluzione monogonica dei parassiti malarici. *Ibid.* 17 (5) : 331-343.
1940. Ulteriori ricerche sulla fase monogonica primaria dei plasmodidi nell'uomo e negli uccelli. *Ibid.* 19 (4) : 193-225. Não foi visto o original. Resumo em *Trop. Dis. Bull.* 1942, 39 (4) : 263.

REICHENOW, E. & L. MUDROW

1943. Der Entwicklungsgang von *Plasmodium praecox* in Vogelkörper. *Deut. Tropenmed. Ztschr.* 47 (12) : 289-299. Não foi visto o original. Resumo em *Trop. Dis. Bull.* 1944, 41 (3) : 190-191.

ROSS, R.

1911. *The prevention of malaria*. 2.^a edição. John Murray. Londres.

RUGE, R.

1901. Untersuchungen über das deutsche Proteosoma. *Centralbl. Bakter.* 29 (5) : 187-191.

SCHAUDINN, F.

1903. Studien über krankheitserregende Protozoen. II. *Plasmodium vivax* (Grassi & Feletti) der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. *Arb. Kaiserl. Gesundheitsmt.* 19 : 169-250.

SCHULEMANN, W.

1942. Zur Weiterentwicklung der Malaria-sporoziten im Warmblüter. *Deut. Med. Wochens.* 68 (15) : 374-375. Não foi visto o original. Resumo em *Trop. Dis. Bull.* 1942, 39 (11) : 743.

SHORTT, H. E., K. P. MENON & P. V. S. IYER

1940. The form of *Plasmodium gallinaceum* present in the incubation period of the infection. *Ind. Jour. Med. Res.* 28 (1) : 273-276.

SIMPSON, M. L.

1944. Exoerythrocytic stages of *Plasmodium durae*. *Journ. Parasit.* 30 (3) : 177-178.

TARSITANO, A. & G. LUCREZI

1939. Reperti di forme apigmentate del parassita malarico. *Arch. Ital. Sci. Med. Colon. Parassit.* 20 (2) : 65-69.

TEIXEIRA, J. C.

1935. Quinino-resistencia na malária. Considerações sobre o mecanismo de acção da quinina. *O Hospital* 7 (11) : 1151-1160.

THOMPSON, P. E. & C. G. HUFF

1944. A saurian malarial parasite, *Plasmodium mexicanum*, n. sp., with both elongatum- and gallinaceum-types of exoerythrocytic stages. *Jour. Infect. Dis.* 74 (1) : 48-67.

WARREN, A. J. & L. T. COGGESHALL

1937. Infectivity of blood and organs in canaries after inoculation with sporozoites. *Amer. Jour. Hyg.* 26 (1) : 1-10.

WENYON, C. M.

1921. Part I. The incidence and aetiology of malaria in Macedonia. *Jour. Roy. Army Med. Corps* 37 (2) : 83-108.

YORKE, W.

1931. Comunicação pessoal na *Discussão* do trabalho de James (1931, pág. 527).

ZIEMANN, H.

1906. Capítulo *Malaria*, no tratado de C. Mense : *Handbuch der Tropenkrankheiten* (3.º vol.), J. A. Barth, Leipzig.
-

Tentativas de transmissão da lepra ao homem, por meio de Triatomídeos infectados em doentes lepromatosos (*)

(Nota Prévia)

pelos Drs.

H. C. de Souza-Araujo

Chefe do Laboratório de Leprologia do Instituto Oswaldo Cruz,

José Mariano

Diretor da Colônia Santa Fé, Três Corações, Minas Gerais, e

Gustavo M. de Oliveira Castro

Entomologista do Instituto Oswaldo Cruz

(Com 4 figuras no texto)

Depois que um de nós (S. A.) verificou a infecção natural de "barbeiros" (Triatomídeos) pelo bacilo de HANSEN, em casas de leprosos, e obteve duas culturas de bacilos ácido-álcool resistentes (ns. 6 e 7 da sua coleção original) de vários exemplares de *Triatoma infestans* que tinham sugado em lesões lepromatosas de dois doentes, decidimos, em março de 1944, tentar a transmissão experimental da lepra ao homem, por meio desses insetos.

Decorridos cinco meses de experiência intensiva, resolvemos publicar os primeiros resultados obtidos, embora parcialmente positivos, e por não esperarmos, tão cedo, resultados definitivos. Visamos com esta publicação obter sugestões de outros pesquisadores, pois ASTROGILDO MACHADO, que trabalhou largamente com os "barbeiros" em relação à Doença de Chagas, é de opinião que eles sugam os bacilos da lepra mas os digerem, portanto não se prestam para esta experiência. De fato, pelas pesquisas de um de nós (S. A.) ficou provado que raramente os esfregaços de conteúdo abdominal dos "barbeiros" que sugaram leprosos são ricos em bacilos, e na sua grande maioria essa pesquisa é negativa. Assim também a dificuldade da obtenção de culturas de bacilos a.a.r. desse material fala em favor da hipótese de ASTROGILDO MACHADO.

* Recebido para publicação a 25 de outubro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

MATERIAL HUMANO

Um de nós (J. M.), sendo diretor da Colônia Santa Fé, escolheu quatro leprosos negativados, dois deles mutilados, tipo *burned out* dos leprólogos ingleses, os quais, depois de esclarecidos sobre as experiências projetadas, concordaram, voluntariamente, em servir de "pacientes".

Utilizando para a nossa experiência leprosos negativados poderíamos esperar algum resultado objetivo pois, leprólogos de grande fama admitem a reinfecção pelo bacilo de HANSEN. Além disso, temos observado casos atualmente lepromatosos que foram, durante muitos anos, neurais secundários "queimados". Entretanto, como isto não é a regra, teríamos de defrontar também com a hipótese de serem eles indivíduos imunizados, fato também verificado e admitido por leprólogos de grande experiência clínica.

Sendo assim, de antemão não poderíamos esperar resultados senão parcialmente positivos, e na melhor das hipóteses.

Os pacientes escolhidos para as experiências foram os abaixo relacionados, com o resumo das suas fichas, e representados nas fotografias de Ns. 1 a 4, tiradas por um de nós (S. A.), no início das experiências:

Paciente 1 — "M. C. L. masculino, branco, brasileiro, 23 anos, solteiro, ficha 271, internado em 3-8-1938. Caso N1. Não é portador de nenhuma lesão ativa. Exames de muco, lóbulos, manchas, gânglio — sempre negativos. Já fez várias R. MITSUDA, sempre +++" (J. M. 31-3-44).

Este paciente já havia sofrido várias colheitas de linfa subcutânea, cuja baciloscopia foi sempre negativa.

Paciente 2 — "A. S., masculino, moreno, brasileiro, 23 anos, casado, ficha 283, internado em 23-2-1939. Caso L1-N1. Era portador de pequenos tubérculos nas pernas e manchas. Seus exames ao se internar eram: Muco $\oplus \oplus$ mancha +, tubérculos ++ $\oplus$ Em 1-7-1941, após um surto de nevrite, seus exames passaram a ser: Muco 0, lóbulo 0. Desapareceram os tubérculos e manchas. Seus exames persistem negativos até ao momento. MITSUDA 0" (J. M., 31-3-1944). (O sinal + significa globia e 0 negativo).

Este doente apresenta máculas acrômicas nas nádegas e coxas e moderada atrofia muscular nas mãos.

Paciente 3 — "J. A. S., masculino, branco, brasileiro, 51 anos, casado, ficha 608. Caso N3. Internado em 28-11-1942. Seus exames de muco, lóbulos e gânglio — sempre negativos. MITSUDA +++" (J. M. 31-3-1944).

Este doente tem lepra desde os 14 anos de idade, quando começou a mutilação dos dedos. Apresenta mutilação das mãos e pé direito.

Paciente 4 — "O. P., masculino, branco, brasileiro, 37 anos, casado, ficha 591. Caso N2. Internado em 26-11-1942. Desde o seu internamento seus exames de muco, lóbulos e gânglio se mantêm negativos. MITSUDA 0". (J. M., 31-3-1944).

Este paciente ficou leproso aos 18 anos de idade e há 14, isto é, desde os 23 anos de idade que tem as mãos em garra, único estigma de leprose que apresenta.

HEMATÓFAGOS UTILIZADOS

Utilizamos nas nossas experiências duas espécies de *Triatomídeos*, *Triatoma infestans* (KLUG, 1834) e o *Panstrongylus megistus* (BURM, 1835) que nos foram gentilmente fornecidos, em quantidades suficientes, pelo Dr. PINHO SIMÕES, e por ele próprio criados no laboratório da Divisão de Estudos das Endemias, do Instituto Oswaldo Cruz, da qual é eficiente técnico. Até então esses isetos — larvas de terceiro e quatro estádios, em sua maioria, ninfas e adultos, — tinham sido alimentados em pombos normais. A espécie *T. infestans* se mostrou muito mais adequada para as experiências encetadas.

ENFERMOS QUE INFECTARAM OS TRIATOMÍDEOS

R. S., preto, 13 anos, caso L3. Ficha 397. No dia 26-3-1944 foi sugado, até à repleção, por três *P. megistus* e três *T. infestans* e de 19-5 a 1-9-44 por mais 16 da 1.^a espécie e 6 da 2.^a. Ao todo foi sugado por 19 *P. megistus* e 9 *T. infestans*.

P. V., preto, 30 anos, caso L3. Ficha 1.328. Nos dias 28 e 29-3-44 foi sugado por 8 *P. megistus* e 11 *T. infestans*, e de 3-4 a 17-7-44 por mais 26 exemplares da 1.^a e 9 da 2.^a espécies, perfazendo o total de 34 *P. megistus* e 20 *T. infestans*.

J. T., branco, 59 anos, caso L3. Ficha 1.469. Nos dias 28 e 29-3-44 foi sugado, principalmente nas orelhas, por 9 *P. megistus* e 9 *T. infestans* e nos dias 28-4 e 8-5-44 por mais 5 e 1 exemplares, respectivamente, perfazendo o total de 14 *P. megistus* e 10 *T. infestans*.

J. C. N., mestiço, 46 anos, caso L3. Ficha 1.439. No dia 31-3-44 foi sugado por 1 *P. megistus* e 4 *T. infestans* e de 3 a 24-4-44 por mais 18 da primeira e 3 da segunda espécies, perfazendo 19 *P. megistus* e 7 *T. infestans*.

A. B., branco, 28 anos, caso L3. Ficha 1.368. Nos dias 31-3 e 1-4-44 foi sugado por 7 *P. megistus* e 14 *T. infestans*.

D. M., preto, 36 anos. Caso L3. Ficha 33. De 1-5 a 31-7-1944 foi sugado por 6 *P. megistus* e 4 *T. infestans*.

Resumo: Êsses doentes lepromatosos alimentaram 99 *P. megistus* e 64 *T. infestans*, ou sejam 60,74% e 39,26%, respectivamente. Êstes totais não representam, de fato, as unidades dos Triatomídeos infectados nesses doentes, porquanto muitos dêles sugaram várias vezes. Era o meio de conservá-los, teóricamente, em estado infectante.

MARCA DAS EXPERIÊNCIAS

Paciente 1 — M. C. L. Escolhida a região torácica anterior para a aplicação dos hematófagos, aí colhemos, previamente, a linfa subcutânea, cuja baciloscopia foi negativa.

1.^a sessão — No dia 27-3-44 aplicamos-lhe no lado direito do peito um tubo com 2 *P. megistus* e no lado esquerdo outro com 2 *T. infestans* que tinham sugado, 24 horas antes, em lesão lepromatosa do ROMEU.

Os 2 *T. infestans* sugaram-no, cujo local, lado esquerdo, protegemos contra qualquer irritação ou contaminação, por meio dum coador de chá prêso à pele por uma roseta de esparadrapo, aparelho de proteção igual ao que um de nós (S. A.) usou com sucesso nas suas experiências com ixodídeos, feitas no Estado do Paraná.

Dia 28-3 — Levantado o aparelho de proteção notamos ligeiro eritema nos pontos das picadas dos "barbeiros".

2.^a sessão — Nova aplicação dos mesmos barbeiros da véspera. Os *T. infestans* sugaram-no logo, no lado direito do peito. Como na véspera, os *P. megistus* não quiseram sugar.

Dia 29-3 — Levantados os aparelhos de proteção (vide as fotografias) vimos duas pequeninas vesículas nos dois pontos das picadas de 27-3.

3.^a sessão — Nas mesmas regiões aplicamos dois tubos com barbeiros das duas espécies, que haviam sugado na véspera em lesão lepromatosa de TITO. Sômente uma larva de *P. megistus* sugou-o.

Dia 30-3. — Levantados os aparelhos notamos, no lado esquerdo do peito do paciente, uma roséola e nada no lado direito.

4.^a sessão — Colocamos de novo sobre o seu peito tubos com barbeiros das duas espécies, os quais haviam sugado no ROMEU no dia 26-3.

Apenas um *T. infestans* sugou-o no lado direito.

Dia 31-3 — A inspecção da pele nada mais revelou.

5.^a sessão — Nova aplicação de tubos com barbeiros, sempre nas mesmas regiões. Sugaram-o, no lado esquerdo, 1 *P. megistus* infectado no ROMEU e 1 *T. infestans* que tinha sugado em TIRO 5 dias antes (26-3).

Dia 1-4 — 6.^a sessão. Nenhum barbeiro sugou.

Dia 5-4 — 7.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 15-4 — 8.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 29-4 — 9.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.

Dia 6-5 — 10.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.



Figuras 1 a 4 — Pacientes M.C.L., A.S., J.A.S., e O.P. que se prestaram à experimentação. Fotografias para mostrar as regiões picadas pelos Triatomídeos e protegidas contra quaisquer irritações por meio de coadores de tela metálica, com esparadrapo. — Fotos Dr. Souza-Araujo

Dia 13-5 — 11.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 17-5 — 12.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 21-5 — 13.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.

Dia 24-5 — 14.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.

Dia 27-5 — 15.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 7-6 — 16.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 21-6 — 17.^a sessão. Foi sugado por 2 *T. infestans*.

Dia 28-6 — 18.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 5-7 — 19.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.
Dia 8-7 — 20.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.
Dia 12-7 — 21.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.
Dia 22-7 — 22.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.
Dia 26-7 — 23.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.
Dia 2-8 — 24.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.
Dia 9-8 — 25.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.
Dia 16-8 — 26.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.
Dia 19-8 — 27.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Em 27 sessões foi sugado por 35 barbeiros, na maioria larvas do 4.^o estágio. Noutras vezes, umas seis, não incluídas neste protocolo, não foi sugado por nenhum deles. Não foram 35 barbeiros diferentes que o sugaram, o n.^o deles foi muito menor, pois alguns dêsses insetos o picaram em várias sessões.

Paciente 2 — A. S. — Da pele do peito dêste paciente, onde íamos aplicar os hematófagos, colhemos linfa subcutânea, que foi negativa à baciloscopia.

No dia 27-3-44. 1.^a sessão. Estando o paciente em decúbito dorsal, em situação repousante, como convinha, aplicamos no seu peito dois tubos com barbeiros que tinham sugado na véspera lesões lepromatosas de P. VIEIRA. Foi sugado, no lado esquerdo, por 2 *T. infestans*, cujos pontos foram cobertos por meio de coador de chá, como ficou acima descrito. Os exemplares de *P. megistus* não quiseram sugar apesar da nossa insistência,

Dia 28-3 — Levantado o aparelho protetor notámos um eritema bem acentuado nos pontos das picadas.

2.^a sessão. De novo aplicamos no seu peito vários barbeiros, teoricamente considerados como infectados. Foi sugado no lado direito por 1 ninfa de *T. infestans*, ponto êsse protegido por outro aparelho.

Dia 29-3 — Levantados os dois aparelhos notamos duas pequeninas papulas eritematosas, bem palpáveis, nas picadas de 48 horas.

Dia 29-3 — 3.^a sessão. Aplicados de novo os mesmos hematófagos, nenhum sugou.

Dia 30-3 — O exame tegumentar do peito revelou a persistência das duas papulóides nas picadas de 72 horas, no lado esquerdo. No lado direito aparentemente não havia nada de anormal.

4.^a sessão. Aplicados de novo os barbeiros, nenhum sugou.

Dia 31-3 — Retirados os aparelhos notamos a persistência das papulas do lado esquerdo, já com 96 horas.

5.^a sessão. Nova aplicação de barbeiros, sem resultado.

Dia 1-4 — 6.^a sessão. Nova aplicação frustrada de barbeiros.

Dia 15-4 — 7.^a sessão. Foi sugado por 3 *P. megistus*.

Dia 22-4 — 8.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 21-5 — 9.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 7-6 — 10.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 5-7 — 11.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 9-8 — 12.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Aidano somente foi sugado por 11 barbeiros no longo período de 27-3 a 9-8-1944.

Paciente 3 — J. A. S. — No dia 30-3-44, às 17 horas, aplicamos-lhe, na face anterior do seu braço direito uma ninfa de *T. infestans* infectada em P. Vieira a 26-3. Sugou-o. Protegemos o ponto da picada como se vê no foto N.º 3, tirada no mesmo dia. Preferimos o braço porque este paciente tem o peito muito peludo.

Dia 1-4 — Levantado o aparelho notamos uma infiltração acentuada e dois elementos papulóides nos pontos das picadas. Deve-se notar que o barbeiro freqüentemente suga em vários pontos, até à sua repleção.

2.^a sessão. A seguir fizemos-lhe nova aplicação de hematófagos na mesma região já sugada. Foi picado por 2 *T. infestans*.

Dia 15-4 — 3.^a sessão — Aplicados novos barbeiros, foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 19-4 — 4.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 26-4 — 5.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 3-5 — 6.^a sessão. Foi sugado por 3 *P. megistus* e 1 *T. infestans*.

Dia 10-5 — 7.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 17-5 — 8.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 20-5 — 9.^a sessão. Resultado negativo: nenhum barbeiro sugou.

Dia 27-5 — 10.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 10-6 — 11.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Nos dias 14 e 17-6 as tentativas de fazer picar fracassaram.

No dia 21-6 — 14.^a sessão. Foi picado por 1 *P. megistus*.

No dia 1-7 — 15.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

No dia 12-7 — 16.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

No dia 15-7 — 17.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Seguiram-se outras duas sessões frustradas.

Dia 26-7 — 20.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 2-8 — 21.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 16-8 — 22.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Em resumo, 30-3 a 16-8-1944 este paciente foi sugado por 21 barbeiros, e sempre na face anterior do braço direito.

Paciente 4 — O. P. — No dia 30-3-44 fizemos a primeira aplicação de dois tubos com barbeiros, das duas espécies acima referidas, no peito dêste paciente, todos infectados em P. VIEIRA aos 29-3. Foi sugado apenas por um *Triatoma infestans*, no lado direito, ponto que foi protegido contra qualquer atrito, como se vê na fotografia n.º 4.

Dia 1-4 — Levantado o aparelho não havia, aparentemente, qualquer reação local, como foram verificadas nos outros pacientes.

2.^a sessão. — Nova aplicação de barbeiros. Foi sugado por 2 *T. infestans* na mesma região da picada anterior.

Dia 5-4 — 3.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 8-4 — 4.^a sessão. Foi sugado por 4 *T. infestans*.

Dia 15-4 — 5.^a sessão. Foi sugado por 4 *P. megistus*.

Dia 19-4 — 6.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.

Dia 26-4 — 7.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.

Dia 3-5 — 8.^a sessão. Foi sugado por 3 *P. megistus*.

Dia 24-5 — 9.^a sessão. Foi sugado por 3 *T. infestans*.

Dia 3-6 — 10.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.

Dia 7-6 — 11.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 10-6 — 12.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Nos dias 14 e 17 os barbeiros colocados no doente não sugaram.

Dia 24-6 — 15.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 1-7 — 16.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 12-7 — 17.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Dia 22-7 — 18.^a sessão. Foi sugado por 2 *T. infestans*.

Dia 26-7 — 19.^a sessão. Foi sugado por 2 *P. megistus*.

Dia 12-8 — 20.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 19-8 — 21.^a sessão. Foi sugado por 1 *P. megistus*.

Dia 23-8 — 22.^a sessão. Nenhum barbeiro quiz sugar.

Dia 26-8 — 23.^a sessão. Foi sugado por 1 *T. infestans*.

Nas sessões de 30-8 e 3-9 nenhum barbeiro quiz sugar.

Em resumo, de 30-3 a 26-8-44 o paciente Orlando foi sugado 36 vezes por barbeiros.

"Foram sacrificados ao fim do estudo experimental 14 barbeiros, 7 *T. infestans* e 7 *P. megistus*. Sòmente constatamos a presença de bacilos a.a.r. em dois *infestans*, estando os demais negativos. Durante as experiências morreram 9 barbeiros." (J. M., 9-9-1944).

A maioria dos insetos infectados em doentes lepromatosos foi sacrificada, nos primeiros dias das experiências, e os seus sedimentos, após tratamento conveniente pelo método de PETROFF, foram semeados numa centena de tubos de meio de LOEWENSTEIN que, por conter *Cresol* na sua água de condensação, nada germinou, ignorando-se, até hoje, a proveniência desse desinfectante em várias partidas desse meio de cultura fabricado na respectiva secção do Instituto Oswaldo Cruz.

Cada um dos quatro pacientes foi, como se vê nos protocolos, sugado por um certo número de barbeiros, em várias sessões, muitos dos quais os sugaram muitas vezes, em sessões intervaladas por um ou mais dias. Esses insetos foram obrigados a sugar sempre na mesma região e de regra faziam repastos que se prolongavam por $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{2}$ hora, mudando várias vezes de local para a picada, até à repelação.

As experiências terminaram aos 9 dias de setembro de 1944, quando um de nós (J. M.) colheu a linfa subcutânea dos quatro pacientes, pelo método LLERAS, nos pontos picados pelos hematófagos, à razão de três lâminas, com dois esfregaços, de cada paciente. Os exames microscópicos desses 24 esfregaços foram feitos, exaustivamente, em Manguinhos, por dois de nós (S. A. e O. C.), com os seguintes resultados:

Paciente 1 — M. C. L. — Alguns bacilos a.a.r. de morfologia indistinguível do de HANSEN, e um aglomerado de grânulos ou poeira a.a.r. Estes achados foram desenhados pelos Srs. A. LEAL e A. PUGAS.

Paciente 3 — J. A. S. — Um bacilo a.a.r. *trapus*, ligeiramente estrangulado no centro. Igual achado, porém menos característico, temos a anotar na linfa do 2.^o paciente (A. S.).

Paciente 4 — O. P. — Um bacilo a.a.r. longo, com um grânulo no centro, afetando a morfologia característica do de HANSEN é um pequeno

feixe de elementos a.a.r. mal definidos, exceto um bacilo homogêneo, na parte lateral dêsse aglomerado.

No dia 13-10 um de nós (J. M.) colheu novas amostras de linfas dos pacientes 1 e 3, de pele distante dos pontos sugados pelos barbeiros, e de aparência normal, para exames de controle.

Nesse dia foram reexaminados os quatro pacientes não tendo sido encontrada, na sua pele, qualquer anormalidade, a não ser O. P. em que persistia um eritema discreto no ponto das picadas.

Os pacientes continuarão sob constante observação e serão afastados, tanto quanto possível, dos focos de reinfecção. Como a lepra é doença de evolução muito lenta, essa observação deverá durar meses e até um ano, seguida, talvez, de novas aplicações de barbeiros alimentados em casos lepromatosos.

São êstes os poucos fatos dignos de publicação, mas que ainda não nos autorizam a tirar conclusões definitivas.

Concomitantemente com as experiências *in anima nobili*, fizemo-las também em galináceos, seguindo a mesma norma acima descrita. Tais animais continuam em observação, em Manguinhos.

SUMMARY

Attempts to transmit Leprosy to Man by means of Triatomidae infected in lepromatous cases

The A.A. started a new series of experiments upon the transmission of Leprosy to Man by means of one of the more widespread hematophagi of the hinterland of Brazil, the *Triatomidae*. Two species of these insects were found naturally infected with Hansen's bacillus in huts of lepers in the interior of the State of Minas Gerais and one of the writers (S.A.) upon feeding the same insects on lepromatous cases could obtain two strains of acid-fast bacilli cultures smearing Loewenstein medium with the intestinal contents of the same.

The first phase of the experiments lasted five months and the results, partially positive, are here described. More than one hundred *Triatomidae* (*Triatoma infestans* and *Panstrongylus megistus*) bred in the Instituto Oswaldo Cruz and fed in normal pigeons until convenient growth were put on lepromatous lesions, which they sucked many times, and them after one or more days they were put to be fed on selected regions of the skin of four negativated cases of leprosy. The arguments in favour and against the possi-

bility of obtaining new lesions of leprosy in such burnet out patients were discussed.

The A. A. are not authorized to draw any definite conclusions, but the few facts registered are worth of divulgation, in order that other workers send their suggestions. Three out of the four volunteers showed moderate local reactions between 1 to 4 days after being sucked by the infected insects. After five months experiments subcutaneous lymph were obtained from the points where the insects have bitten. A very few acid-fast bacilli were found in such material.

The patients, being kept in separation from infectious cases, will be followed up during months or a year in order to be detected any suspicious experimental lesions of leprosy.

Manguinhos, 25 de outubro de 1944.

Stenopodinae da coleção do Instituto Oswaldo Cruz

(Hemiptera: Reduviioidea: Reduviidae) (*)

por

A. da Costa Lima e C. A. Campos Seabra

Ao recebermos dois Estenopodíneos apanhados pelo Sr. A. PARKO, em Lago Acará (Rio Madeira — Município de Borda — Amazonas), vimo-nos forçados a rever o trabalho publicado há tempos por um de nós, ⁽¹⁾ relativo a esses insetos. E isso porque, ao examinarmos, um desses exemplares, nêle encontramos todos os caracteres de *Ocrioessa lobuliventris* BERGROTH, 1918. ⁽²⁾

Por essa verificação pudemos também concluir que realmente *Kodormus* BARBER difere de *Ocrioessa Bergroth*, e, assim, o inseto descrito como *Ocrioessa barberi* passa a denominar-se *Kodormus barberi*.

A realizarmos essas investigações, fomos obrigados a rever todo êste grupo de Reduviídeos, o que nos levou a organizar uma chave para a determinação dos gêneros americanos de *Stenopodinae*, em parte baseada nos trabalhos de STAL ⁽³⁾ e de BARBER ⁽⁴⁾.

Apresentamo-la nas linhas que se seguem e, em nota ulterior, mencionaremos as espécies de cada gênero, encontradas na coleção do Instituto Oswaldo Cruz.

Chave de *Stenopodinae* da região neotropical

- | | | |
|------|--|-----------------------------|
| 1. | Segmento basal da antena com processo espinhoso prolongado além da articulação com o 2.º segmento .. | 2 |
| 1' | Segmento basal da antena sem tal processo | 3 |
| 2(1) | Margem do <i>connexivum</i> inteira | <i>Pnohirmus</i> Stal, 1859 |
| 2' | Margem do <i>connexivum</i> com dentes nos ângulos laterais, mais conspicuos atrás | <i>Rutuba</i> Bueno, 1914 |

(1) COSTA LIMA, A. da, 1941 — Considerações sobre alguns Reduviídeos da subfamília *Stenopodinae* — *Rev. Bras. Biol.*, 1:337-342, 7 figs.

(2) O outro espécime é o *Zylobus lobulatus* BARBER, 1930.

(3) STAL 1868 — *Hemiptera Fabriciana* : 126-128.

(4) BARBER, H. G. 1930 — "Essay on the subfamily *Stenopodinae* of the new world". *Ent. Amer.* 50 (n. s.):149-238.

* Recebido para publicação a 26 de outubro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

3(1)	Fêmures anteriores relativamente finos, tão espessos quanto os médios, ou pouco mais grossos; neste caso, com menos do dôbro da grossura dos médios, sem espinhos em cima e, quando com espinhos em baixo, êstes são pequenos, o segmento basal das antenas é aproximadamente tão longo quanto o comprimento da cabeça e esta é aproximadamente tão comprida quanto o pronotum	4
3'	Fêmures anteriores notavelmente espessados, geralmente com o dôbro da grossura dos médios; quando pouco espessos, providos de dentes mais ou menos salientes, tanto em baixo, como, geralmente, em cima; cabeça mais curta que o <i>pronotum</i> e, quando aproximadamente tão longa quanto êle, com o 1.º segmento antenal mais curto que a cabeça e os fêmures distintamente denteados	10
4(3)	Segmento basal do <i>rostrum</i> bem mais longo que o 2.º e 3.º reunidos; segmento basal das antenas tão longo quanto a cabeça ou mais longo	Pygolampis Germar, 1824
4'	Segmento basal do <i>rostrum</i> mais curto que o 2.º e o 3.º reunidos (ou aproximadamente do mesmo comprimento)	5
5(4')	Espécies de corpo mais ou menos estreito, com o segmento basal da antena aproximadamente tão longo ou pouco mais curto que a cabeça	6
5'	Espécies de corpo não estreitado, com o segmento basal da antena distintamente mais curto que a cabeça	8
6(5)	Margem do <i>conexivum</i> inteira	7
6'	Margem do <i>conexivum</i> com pequenos dentes nos ângulos laterais dos uromeros	Stenopodessa Barber, 1930
7(6)	Parte anteocular da cabeça com cerca de 2 ou quase 3 vezes o comprimento da parte pós-ocular; segmento basal do <i>rostrum</i> mais curto que a parte anteocular da cabeça e pouco mais curto que os 2 segmentos seguintes reunidos	Stenopoda Laporte, 1832
7'	Parte anteocular da cabeça mais longa que a pós-ocular, porém não tanto como em (7); segmento basal do <i>rostrum</i> mais longo que a parte anteocular, porém não excedendo o olho e aproximadamente tão longo quanto 2 segmentos seguintes reunidos	Pnirontis Stal 1859
8(5')	<i>Conexivum</i> ampliado, excedendo consideravelmente a margem hemelital na parte média do abdome, os ângulos laterais dos segmentos prolongados em lóbulos dentiformes agudos	Nitornus Stal, 1859
8'	<i>Conexivum</i> não ou pouco excedendo a margem hemelital na parte média; abdome sem dentes	9

- 9(8') *Jugae* bem desenvolvidas sob a forma de processos porretos, contíguos, entre as antenas, quase atingindo o meio do segmento basal; segmento basal do *rostrum* um pouco mais longo que o 2.^o *Diaditus* Stal, 1859
- 9' *Jugae* quase invisíveis; segmento basal do *rostrum* aproximadamente do comprimento do 2.^o *Narvesus* Stal, 1859
- 10(3') Espécies de 17 a 27 mm.; de corpo estreito abdome de lados paralelos ou subparalelos e ápice truncado ou com os ângulos laterais do 6.^o uromero prolongados em processos labiformes, triangulares, mais ou menos salientes, separados por uma reentrância ou seio ou ângulo obtuso; cabeça sempre mais curta que o *pronotum*; tíbias anteriores com fossa esponjosa no apice 11
- 10' Espécies com outra combinação de caracteres 13
- 11(10) *Pronotum* mais longo que largo 12
- 11' *Pronotum* mais largo que longo *Seridentus* Osborn, 1904
- 12(11) Comprimento do *pronotum*, pelo menos igual a largura e mais a metade e geralmente mais longo que o dôbro do comprimento da cabeça; margens do *connexivum* inteiras ou com dentes muito pequenos nos ângulos laterais *Ctenotrachelus* Stal, 1868
- 12' *Pronotum* um pouco mais longo que largo e mais curto que o dôbro do comprimento da cabeça; ângulos laterais dos uromeros prolongados em lóbos foliáceos. *Achillas* Bueno, 1914
- 13(10') Cabeça mais longa que o *pronotum*, ou aproximadamente do comprimento deste e, neste caso, o *connexivum* não expandido, nem denteado 14
- 13' Cabeça mais curta que o *pronotum* 15
- 14(13) Corpo relativamente estreito; margens do *connexivum* inteiras; segmento basal da antena tão longo quanto a parte antecular da cabeça ou pouco mais longo; *genae* prolongada, além da base do *rostrum*, em processos porretos, obtusos; articulo basal do *rostrum* atingindo a margem ocular posterior; fêmures anteriores bem mais dilatados no meio que nas extremidades. *Gnathobleda* Stal, 1859
- 14' *Connexivum* expandido e denteado nos ângulos laterais dos uromeros; segmento basal da antena mais curto que a parte antecular da cabeça; *genae* não prolongadas; articulo basal do *rostrum* não atingindo a margem ocular anterior; fêmures anteriores cilíndricos, pouco mais espessos que os médios, porém distintamente espinhosos, tanto em baixo, como em cima. *Zylobus* Barber, 1930

- 15(13') *Genae* prolongadas em processos tuberculiformes aproximadamente tão conspicuos quanto as *jugae*; segmento basal das antenas aproximadamente do comprimento da parte anteocular da cabeça (ou pouco mais longo); *connexivum* com os ângulos laterais dos uromeros denteados Ocrioessa Bergroth, 1918
- 15' *Genae* não prolongadas; segmento basal das antenas geralmente mais curto que a parte anteocular da cabeça. 15
- 6(5) Margem do *connexivum* inteira 17
- 16' Margens do *connexivum* com dentes ou prolongamentos mais ou menos salientes 19
- 17(16) Tibias anteriores providas de fossa esponjosa; *connexivum* excedendo um pouco a margem hemelital; dois pares de tubérculos setíferos, entre os olhos na região inferior da cabeça; ocelos não elevados Apronius Stal, 1865
- 17' Tibias anteriores desprovidas de fossa esponjosa 18
- 18(17) *Connexivum* ampliado, excedendo consideravelmente a margem hemelital na parte média do abdome; todo o corpo apresentando grânulos mais elevados e agudos nas pernas; segmento 1 e 3 do *rostrum* quase do mesmo comprimento; ângulo anterior do *pronotum* sem espinhos ou tubérculos, posterior pouco salientes, arredondados Podormus Stal, 1859
- 18' Outro conjunto de caracteres Oncocephalus Burmeister, 1835
- 19(16') Região anteocular aproximadamente tão longa quanto a distância de olho a olho (tomada do limite externo), denticulação do *connexivum* obtusa Rhyparoclopius, Stal, 1868
- 19' Região anteocular bem mais curta que a distância de olho a olho, denticulação do *connexivum* aguda ou, em alguns segmentos, lobuliforme
- 20(19) Todo o corpo apresentando grânulos ou tubérculos setíferos, mais elevados nas pernas; margem do *connexivum* denteada e com o 4.º uromero angularmente expandido 20
- 20 Granulação do corpo invisível; margem do *connexivum* igualmente denteada Kodormus Barber, 1930
- 20 Granulação do corpo invisível; margem do *connexivum* igualmente denteada Otiodactylus Pinto, 1927

Transporte e inoculação de bacilos da lepra pelos mosquitos (*)

por

Gustavo M. de Oliveira Castro & José Mariano

Nota prévia

A nota que vamos apresentar trata de um primeiro resultado de experiências com mosquitos e leprosos.

A hipótese de que insetos hematófagos poderiam disseminar a lepra não é nova, e deu origem a trabalhos no decorrer dos últimos 60 anos. Rejeitada pela maior parte dos leprologistas, importa-nos, por enquanto, apenas dizer que nossas pesquisas são prosseguimento das de A. LUTZ e H. C. DE SOUZA ARAUJO, a cuja escola pertencemos.

Verificado antes de nós, e também por nós, que mosquitos apanhados em condições naturais sugando espontâneamente lepromatosos, de regra, ingerem bacilos, procuramos descobrir se poderiam inoculá-los.

Para isso começamos a dissecar o tubo digestivo desses mosquitos de modo que tivéssemos, no fim da operação, separadas a parte cefálica com a probócida, a torácica com as glândulas salivares, e a abdominal, a fim de observarmos a distribuição dos bacilos nesses diversos segmentos.

Nessa ocasião, também recebemos do Dr. H. C. DE SOUZA ARAUJO três flebótomos, apanhados por ele na véspera, quando sugavam lepromatosos. Dissecamos um e encontramos na hipofaringe bacilos ácido-álcool resistentes, indistinguíveis dos da lepra. Consultado no momento, aquêle ilustre colega confirmou o achado e, mudando de campo, achou na mesma hipofaringe, além de outros bacilos, uma globia.

Diante disso cumpria-nos verificar se estiletos bucais assim contaminados seriam capazes de infetar os tecidos, no ato da picada.

A única maneira de responder à questão seria experimentar *in anima nobili*, o que considerávamos impraticável por causa do carácter da doença e do sacrifício resultante.

Ocorreu-nos então (O. C.) experimentar com leprosos da classe dos "negativos": abacilíferos, com a maior parte da pele sã e resistentes a rein-

* Recebido para publicação a 1 de novembro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

fecções. Esses não deveriam correr risco de uma doença evolutiva, senão já a teriam apanhado de seus companheiros de leprosário.

Sem produção de doença poderíamos verificar de dois modos a inoculação de bacilos pela picada do mosquito infestado:

1.º no local da picada a pele reagiria alérgicamente, mesmo a pequeno número de bacilos, de modo característico como na "reação de Mitsuda" pois os negativos dão "Mitsuda fortemente positivo" (J. M.);

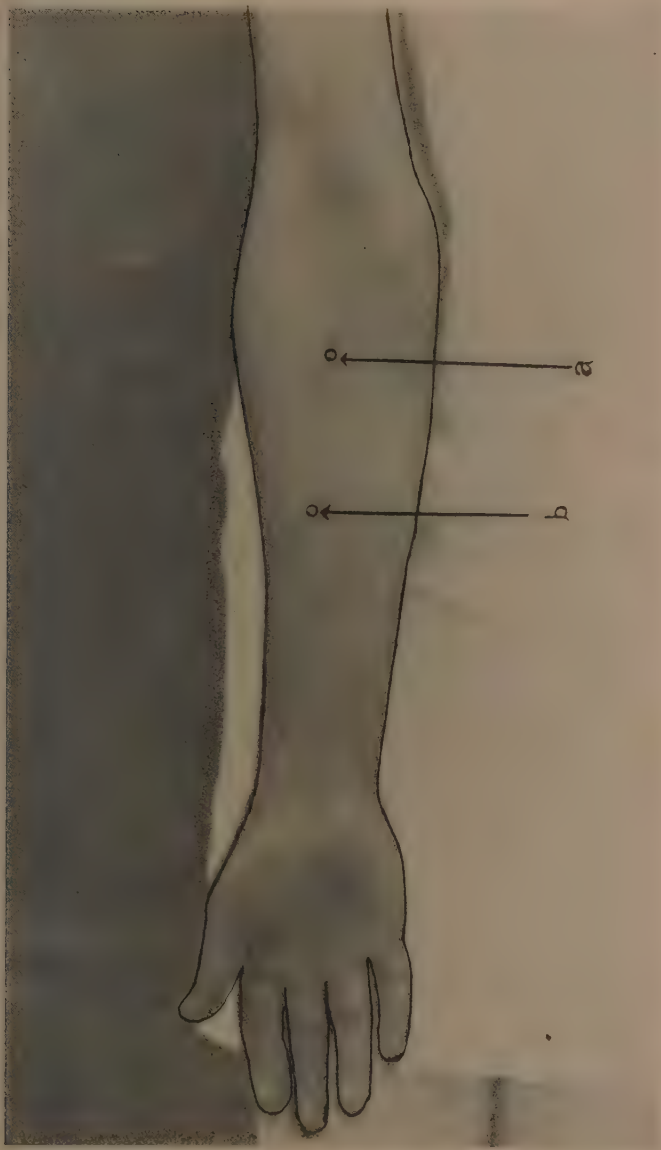
2.º formar-se-ia lesão evolutiva efêmera e, neste caso, a histopatologia ou a pesquisa de bacilos na linfa pela técnica de LLERAS, como a aplicou H. C. DE SOUZA ARAUJO nas lesões tuberculóides da lepra, poderiam revelar as lesões típicas e os próprios bacilos (O. C.).

Aprovado esse plano de trabalho por mais três colegas: H. C. DE SOUZA ARAUJO, A. PENNA DE AZEVEDO e V. CALDARERA, e comunicada aos internos da colônia, apresentaram-se voluntariamente para serem submetidos às experiências vários doentes da classe dos "negativos" e outros. Os primeiros foram advertidos de que não lhes assegurávamos a impossibilidade de adquirirem lepra evolutiva, os outros serviram para experiências complementares.

EXPERIÊNCIAS PRELIMINARES

21/VIII/43. De tarde capturamos anofelinos que sugavam lepromatosos levados às proximidades de uma capueira situada no vale do rio do Peixe, atrás da colônia. De noite conseguimos que alguns picassem os voluntários n.º 1 e n.º 2, ambos sempre negativos à baciloscopia e "Mitsuda-positivos".

22/VIII/43. Nova captura em condições semelhantes às do dia anterior. De noite foram picados os voluntários n.º 3, n.º 4, n.º 5, e n.º 6. O n.º 3 é portador de lepra — queimada (N2), com exames bacterioscópicos feitos na colônia, sempre negativos; o n.º 4 e o n.º 5 (N3 virando para L e L 1- N 1 respectivamente) apesar de terem sido picados nos braços, que tinham a pele sã, foram considerados impróprios para experiências, depois que o Dr. H. C. DE SOUZA ARAUJO demonstrou a presença de bacilos na linfa de uma mácula de bordos eritematosos, no dorso do primeiro, e que nós achamos bacilos numa placa elevada, também eritematosa e no dorso do segundo; o n.º 6, com lepra evolutiva (L2 - N1), único dos quatro que era "Mitsuda negativo", serviu como testemunha negativa dessa reação.



Voluntário

fecções. Esses não deveriam correr risco de uma doença evolutiva, senão já a teriam apanhado de seus companheiros de leprosário.

Sem produção de doença poderíamos verificar de dois modos a inoculação de bacilos pela picada do mosquito infestado:

1.º no local da picada a pele reagiria alérgicamente, mesmo a pequeno número de bacilos, de modo característico como na "reação de Mitsuda" pois os negativos dão "Mitsuda fortemente positivo" (J. M.);

2.º formar-se-ia lesão evolutiva efêmera e, neste caso, a histopatologia ou a pesquisa de bacilos na linfa pela técnica de LLERAS, como a aplicou H. C. DE SOUZA ARAUJO nas lesões tuberculóides da lepra, poderiam revelar as lesões típicas e os próprios bacilos (O. C.).

Aprovado esse plano de trabalho por mais três colegas: H. C. DE SOUZA ARAUJO, A. PENNA DE AZEVEDO e V. CALDERERA, e comunicada aos internos da colônia, apresentaram-se voluntariamente para serem submetidos às experiências vários doentes da classe dos "negativos" e outros. Os primeiros foram advertidos de que não lhes assegurávamos a impossibilidade de adquirirem lepra evolutiva, os outros serviam para experiências complementares.

EXPERIENCIAS PRELIMINARES

21/VIII/43. De tarde capturamos anofelinos que sugavam lepromatosos levados às proximidades de uma capueira situada no vale do rio do Peixe, atrás da colônia. De noite conseguimos que alguns picassem os voluntários n.º 1 e n.º 2, ambos sempre negativos à baciloscopia e "Mitsuda-positivos".

22/VIII/43. Nova captura em condições semelhantes às do dia anterior. De noite foram picados os voluntários n.º 3, n.º 4, n.º 5, e n.º 6. O n.º 3 é portador de lepra — queimada (N2), com exames bacterioscópicos feitos na colônia, sempre negativos; o n.º 4 e o n.º 5 (N3 vivendo para L e L1 - N1 respectivamente) apesar de terem sido picados nos braços, que tinham a pele sa, foram considerados impróprios para experiências, depois que o Dr. H. C. DE SOUZA ARAUJO demonstrou a presença de bacilos na linfa de uma mácula de bordos eritematosos, no dorso do primeiro, e que nós achamos bacilos numa placa elevada, também eritematosa e no dorso do segundo; o n.º 6, com lepra evolutiva (L2 - N1), único dos quatro que era "Mitsuda negativo", serviu como testemunha negativa dessa reação.



Fig. 1
Voluntário n.º 1 (M. C. L.) — Fotografia tirada a 25/VIII. a) cicatriz de reação de Mitsuda; b) lesão punctiforme da picada — 1.ª experiência

Voluntário n.º 1 (M. C. L.). — 21/VIII: Recebeu duas picadas na face anterior do terço médio do antebraço direito; formou-se imediatamente uma lesão eritemato-papulosa de bordas elevadas e irregulares, de $\pm$ 0.5 cm. de diâmetro. 22/VIII: De manhã a lesão desapareceu, voltando de tarde com um eritema circunscrito, com borda esmaecente e centro (local da picada) elevado; dimensões idênticas às da lesão do dia anterior. 23 e 24/VIII: Manteve-se a lesão inalterada. 25/VIII: Desaparece o eritema, forma-se lesão punctiforme de fundo amarelado no lugar picado (Fig. 1). Retiramos a linfa da lesão de uma das picadas e, como testemunha, a da pele vizinha; em seguida extirpamos a pele lesada correspondente à outra, para exame histopatológico.

Voluntário n.º 2 (A. D.) — 21/VIII: Recebeu duas picadas na face anterior do terço médio do antebraço direito, formou-se imediatamente lesão eritemato-papulosa. 22 e 23/VIII: Eritema circunscrito. 24/VIII: Centro (local da picada) elevado. 25/VIII: Acentua-se o eritema. Retiramos a linfa da lesão de uma das picadas e, como testemunha a da pele vizinha; em seguida extirpamos a pele lesada correspondente à outra para exame histopatológico.

Voluntário n.º 3 (A. M.) — 22/VIII: Recebeu duas picadas, uma em cada antebraço, na face anterior do terço médio, tendo se formado imediatamente lesão papulosa, pequena. 23 e 24/VIII: Diminuiu de tamanho e intensidade, mantendo-se apenas perceptível. 25/VIII: Desapareceu completamente.

Voluntários n.º 4 (S. G. R.) e n.º 5 (O. F. A.). Comportaram-se de modo semelhante ao de n.º 2. A linfa do local picado, do voluntário n.º 4, continha numerosos bacilos. Afastados das experiências pelos motivos já mencionados.

Voluntário n.º 6 (J. S. F.) — 22/VIII: Recebeu duas picadas, uma em cada antebraço, na face anterior do terço médio, tendo se formado imediatamente lesão papulosa muito pequena. 23 e 24/VIII: Manteve-se inalterada. 25/VIII: Acentuou-se. 26/VIII: Desapareceu.

Resultado: A linfa retirada da lesão resultante da picada do mosquito continha bacilos ácido-álcool-resistentes, as da pele em tórno, não.

1.º fato apurado: Encontramos bacilos no local da picada, e só neste, em doentes que até então se mostraram abacilíferos em numerosos exames.

NOVAS EXPERIÊNCIAS

Para simplificar, só descreveremos os aspectos das lesões quando apresentaram caráter mais especial e digno de nota, e representaremos por + a lesão bem desenvolvida, por $\pm$ lesão menor, por um ponto a lesão punctiforme e finalmente por O (ou sem qualquer sinal, no quadro) ausência de lesão bem desenvolvida, por $\pm$ lesão menor, por um ponto a lesão punctivoluntários "negativos" à baciloscopia e "Mitsuda-positivos".

Voluntário n.º 1 (M. C. L.) bis. — 17/IX: Recebeu uma picada na face anterior do terço médio do antebraço direito, formando-se imediatamente uma pápula do tamanho de uma lentilha. 18/IX: pápula. 19/IX: +. 20/IX: O. 21 a 26/IX: $\pm$ (infiltração). 27/IX a 1/X: O. 2/X: intensa lesão eritemato papulosa. 3/X: idem 4/X: $\pm$ (nódulo intradérmico). 5/X: idem. 6/X: supurou. 7 a 22/X: parou de supurar e manteve-se infiltrada (Fig 2). A 16 e a 18/X foi retirada a linfa para baciloscopia. ✓

Voluntário n.º 7 (O. P.) — 19/IX: Recebeu uma picada na face anterior do terço médio do antebraço direito; +. 20 e 21/IX +. 22/IX: ++. 23/IX a 13/X: $\pm$. De 14/X em diante O. ✕

Voluntário n.º 8 (M. A. C.). — 19/IX: Recebeu duas picadas na face anterior do terço médio do antebraço direito, +. 20 a 26/IX: $\pm$. 27/IX: O. 28/IX: $\pm$. 29/IX: O. De 30/IX a 20/X: $\pm$; neste dia retiramos a linfa para baciloscopia, tanto da região da picada como da pele sã circunvizinha. ✓

Voluntário n.º 9 (J. E. M.) — 20/IX: Recebeu as picadas de três mosquitos na face anterior do terço médio do antebraço direito, +. 21/IX: O. 22/IX: $\pm$. de 23/IX em diante O. ✕

Voluntário n.º 10 (J. A. S.). — 21/IX. Recebeu as picadas de dois mosquitos na face anterior do terço médio do antebraço direito, +. 22/IX +. 23 a 27/IX $\pm$. De 28/IX em diante O. ✕

Voluntário n.º 1 (M. C. L.) — Tris. — 27/IX: Recebeu três picadas na mesma região, um pouco mais acima, que a da experiência bis. Reação imediata idêntica à desta 28/IX a 1/X: +. 2 a 6/X: O. De 7 a 13/X: +. (Fig. 2). Manteve-se assim com atenuações e exarcebações até 23/X quando extirpamos a pele lesada, para exame histopatológico.

Voluntário n.º 3 (A. M.). — bis — 7/X: Recebeu as picadas de três mosquitos, na face anterior do terço médio do antebraço direito. +. De 8 a 13/X: +. De 14/X em diante O.

Voluntário n.º 9 (J. E. M.) — bis — 7/X: Recebeu a picada de dois mosquitos na face anterior do terço médio do antebraço direito, +. 8/X: +. 9/X: O. de 10 a 12/X: nódulo. 13/X: infiltração. De 18/X em diante: O. A 22/X retiramos a linfa, tanto da região picada como da pele sã circunvizinha.

EXPERIÊNCIAS COMPLEMENTARES

Três hipóteses estariam de acôrdo com êsses resultados:

a) Os mosquitos podem transportar nas peças bucais o bacilo da lepra, e infectar a pele sã no ato da picada;

b) Os doentes "negativos" não seriam abacilíferos mas paucibacilíferos, e o emprêgo de técnica mais eficiente demonstraria a perença d'êsses raros bacilos;

c) (Mesma premissa que na anterior). A picada do mosquito teria criado um *locus minoris resistentiae* e conseqüente multiplicação local de bacilos preexistentes.

Para verificar as duas últimas hipóteses, que consideramos de suma importância, fizemos com que os mesmos voluntários e outros recebessem picadas de mosquitos não contaminados, para comparação de resultados.

Voluntário n.º 1 (M. C. L.) quat. — 10/X: Recebeu duas picadas, uma na face externa da região do cotovelo direito, outra na face interna do terço inferior da coxa direita. A 14/X retiramos a linfa da lesão da primeira e extirpamos a da outra para exame histopatológico.

Voluntário n.º 2 (A. D.) bis. — 10/X: Recebeu duas picadas, uma na face interna na região do cotovelo direito, outra na face interna da perna direita. A 14/X retiramos a linfa da lesão da primeira e extirpamos a da outra.

Resultado: O exame bacterioscópico das linfas não revelou presença de bacilos, e o histopatológico lesões da mesma natureza e mais acentuadas que as descritas anteriormente, porém abacilíferas.

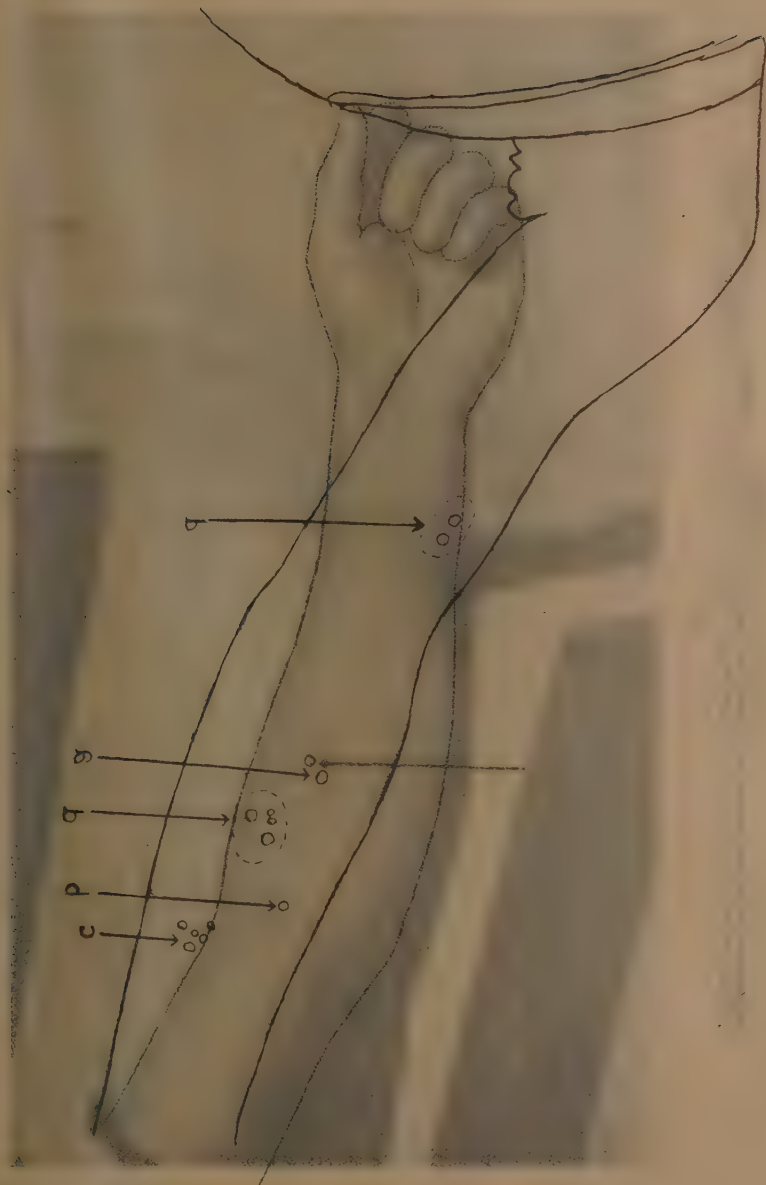
Fizemos ainda as experiências seguintes, mais rigorosas. Repartimos mosquitos da mesma espécie em dois lotes, em recipientes especiais que só os deixavam picar região limitada. Um dos lotes era p'osto sobre lepromas de doentes até que os mosquitos sugassem, o outro conservávamos virgem de contato com leprosos. Conseguindo isso, ambos lotes eram postos sobre o mesmo voluntário, que podia receber assim picadas de mosquitos contaminados e não, concomitantemente.

Voluntário n.º 1 (M. C. L.) quinq. — 17/X: De manhã recebeu três picadas de mosquitos que sugaram lepromas (Inf.) na face anterior do terço basal do antebraço direito, e três de mosquitos não contaminados (Test), mais acima, no braço. Formaram-se em seguida pápulas elevadas, cercadas de um extenso halo eritematoso difuso (Fig. 2). De tarde as pápulas corres-



Fig. 2

Voluntário n.º 1 (M. C. L.). — Fotografia tirada a 7/X. a) cicatriz de reação de Mitsuda;
b) cicatriz de biopsia — 1.ª experiência; c) lesões das placas de 19/IX e 27/IX — 2.ª e
3.ª experiências; d) lesões imediatas — 5.ª experiência



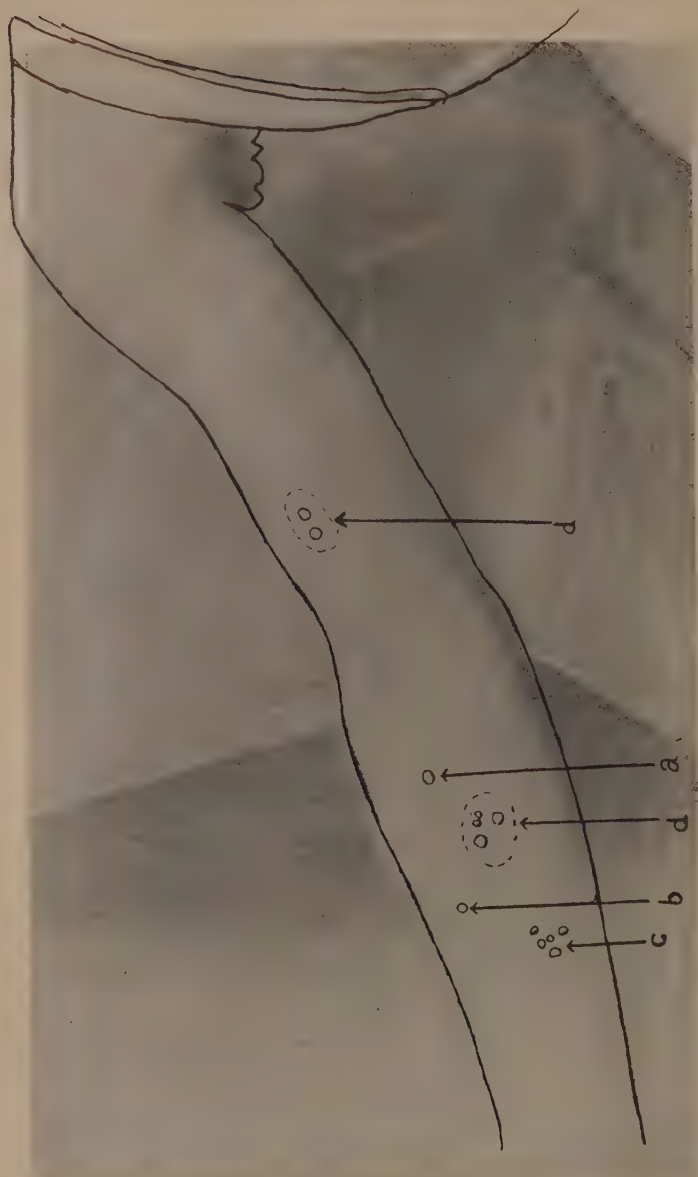
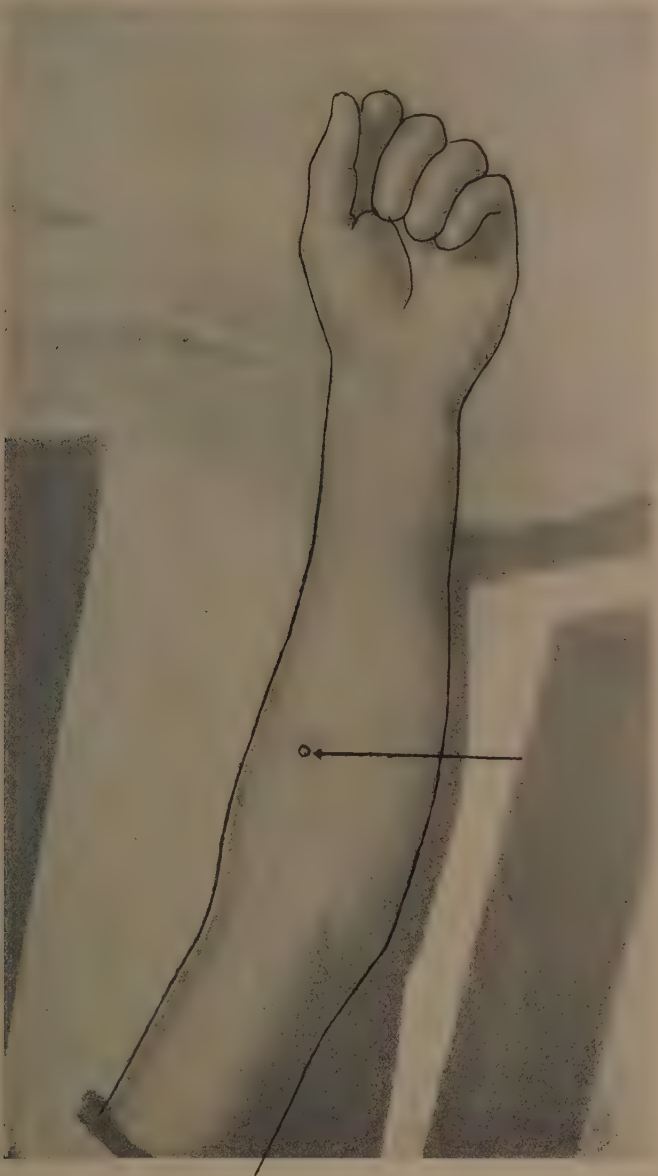


Fig. 2

Voluntária, n.º 1 (M. C. L.). — Fotografia tirada a 7/X. a) cicatriz de reação do Mitoide; b) cicatriz de biopsia — 1.ª experiência; c) lesões das picadas de 19/IX e 27/IX — 2.ª e 3.ª experiências; d) lesões imediatas — 5.ª experiência



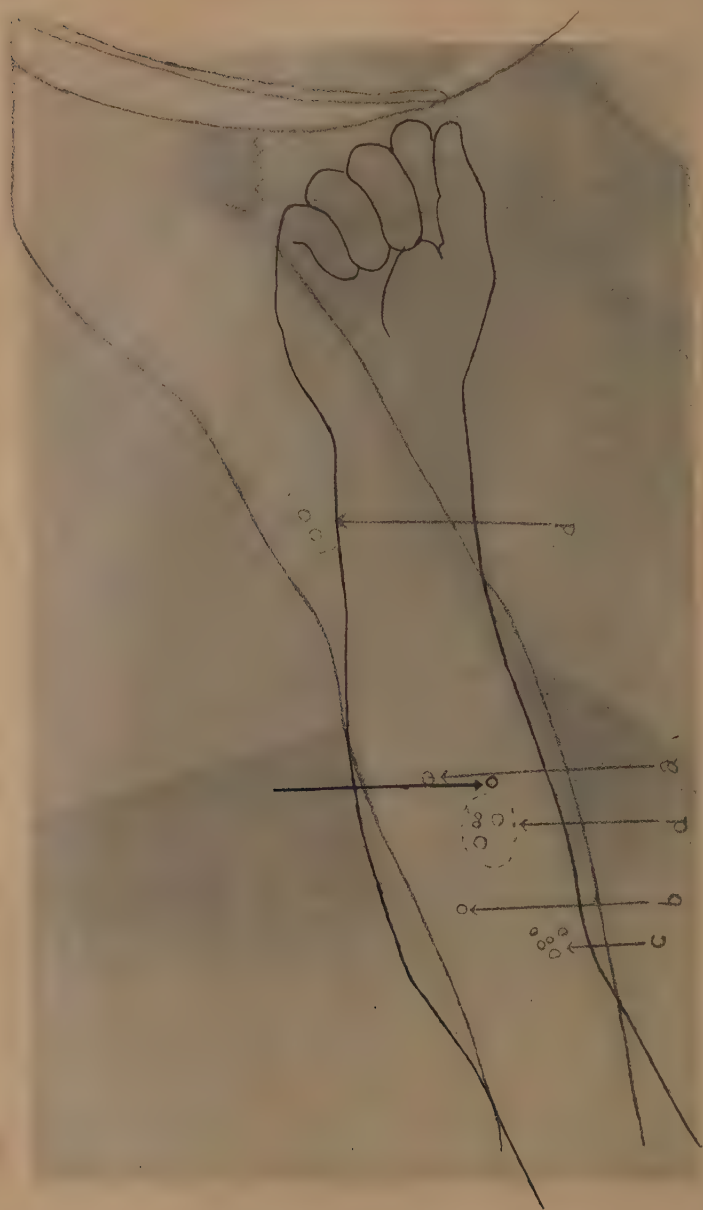


Fig.

Voluntário n.º 1 (M. C. L.). — Fotografia tirada a 7/X. a) cicatriz de reação de Mitsuda; b) cicatriz de biopsia — 1.ª experiência; c) lesões das plaquetas de 19/IX e 27/IX — 2.ª e 3.ª experiências; d) lesões imediatas — 5.ª experiência.



Fig. 3

Voluntário n.º 2 (A. D.). — Fotografia tirada a 19/X. Lesão correspondente à picada infectante; a picada testemunha produziu lesão que regrediu e, nesta data, desapareceu completamente. — 3.ª experiência

pondentes às picadas testemunhas perderam o halo. 18/X: Ambas Inf. e Test. apresentam-se como lesões eritemato-papulosas, em menisco. 19/X: Idem, esmaecimento do eritema. 20/X: Inf.: eritema circunscrito com centro elevado punctiforme de cor amarelada (local da picada); Test: acentua-se o esmaecimento do eritema. 21/X: Inf: mais acentuada que no dia anterior; Test: redução do eritema, cessa o prurido. 22 a 23/X: Inf: manteve-se inalterada; Test: foi se reduzindo a um eritema punctiforme. Note-se a diferença de evolução entre as picadas. Neste dia tiramos a linfa das lesões correspondentes a Inf. e Test. O exame bacterioscópico revelou a presença de bacilos ácido-álcool-resistentes apenas em Inf.

Voluntário n.º 8 (M. A. C.). bis — 17/X: De manhã recebeu quatro picadas Inf., no terço médio da região anterior do antebraço esquerdo e três Test. mais acima no braço. Formaram-se em seguida pápulas elevadas. 18/X: Ambas Inf. e Test. apresentam-se como lesões eritemato papulosas em menisco. 19/X: Esmaecimento muito acentuado do eritema em Test; menos acentuado em Inf. 20 e 21/X: Ambas Inf. e Test. reduzem-se a um eritema punctiforme. De 22/X em diante: O.

Voluntário n.º 2 (A. D.). tris. — De manhã recebeu uma picada Inf. no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, e uma picada Test. mais acima no braço. Em Inf. formou-se um ponto hemorrágico circunscrito por um eritema discreto; em Test. uma pequena pápula. 18 e 19/X: Inf. Lesão eritemato-pápulosa em menisco, com bordas esmaecentes; Test. O; neste último dia Fot. (Fig. 3) 20/X: mesmo aspecto que no dia anterior. Colhemos a linfa das lesões Inf. que revelou ácido-álcool-resistentes ao exame bacterioscópico. Note-se a diferença de evolução entre as picadas.

Voluntário n.º 2 (A. D.) quat. — 18/X: Recebeu quatro picadas Inf. no terço médio da face anterior do antebraço direito, e três picadas Test. (êstes mosquitos já haviam sugado os "negativos" n.º 1 e n.º 10 como Test. nas experiências acima descritas) mais acima no braço. Formaram-se em seguida pápulas elevadas. 19/X: Redução das pápulas, tanto em Inf. como em Test. 20/X: Inf. com infiltração e lesão punctiforme elevada no local da picada; Test. acentua-se a redução. 21/X: Inf. lesão atenuada; Test. acentua-se ainda mais a redução. 22/X: Inf. Pápula amarela; Test. pequeno eritema plano com halo claro, neste dia retiramos a linfa das lesões correspondentes a Inf. e Test. 23/X: Inf. lesão atenuada, da qual retiramos nova linfa; Test. O. Apenas o exame da linfa da lesão correspondente a Inf. revelou a presença de bacilos ácido-álcool-resistentes. Note-se a diferença da evolução entre as picadas.

Voluntário n.º 10 (J. A. S.) bis. — 18/X: Recebeu quatro picadas Inf., duas das quais talvez não passassem de tentativas, no terço médio da face anterior do ante braço esquerdo, e três Test. mais acima no braço. Formaram-se em Test. pápulas elevadas, em Inf. pápulas menores. 19/X: Idem. 20 e 21/X: ambas Inf. e Test. quase imperceptíveis. Tiramos as linfas, tanto de Inf. como de Test., que não revelaram bacilos à bacterioscopia. XX

Voluntário n.º 7 (O. P.) bis. — 18/X: Recebeu três picadas Inf. na face anterior do terço médio do antebraço direito, e duas Test. mais acima no braço. Formaram-se pápulas elevadas com halo eritematoso difuso. 19/X: Lesão eritemato papulosa, um pouco menos acentuada em Test. De 20/X em diante O. X

Com o fim de verificar se as reações prolongadas poderiam ser causadas pelas albuminas humanas, eventualmente carregadas nas peças bucais dos mosquitos, fizemos as seguintes experiências em que cada "negativo" recebia na região anterior do antebraço uma picada (A) de mosquito que já havia sugado outra pessoa (utilizamos outro "negativo"), e um pouco mais acima outra picada (Test.) de mosquito que mantínhamos em jejum desde a captura (com isca animal, cavalo, em ambos os casos).

Voluntário n.º 11 (J. C. L.) 28/III/44: A= Test.= pápula. 29/III: A= Test.= pápula e eritema punctiforme. 30/III: A= eritema com halo, Test. eritema pequeno e fraco, com pústula punctiforme no centro (local da picada). 31/X: A= pápula atenuada; Test.= pápula eritema, em ambos casos do tamanho de uma cabeça de alfinete. 1/IV A= pápula com eritema Test.= pápula e eritema muito atenuado.

Voluntário n.º 12 (M. A.). — 28/III: A= Test.= pápula, 29/III: A= Test.= eritema punctiforme. 30/III: A= eritema punctiforme; Test.= pápula e eritema punctiforme. 31/III: A= Test.= pápula atenuada. 1/IV: A= Test.= pápula punctiforme. Este voluntário recebeu duas picadas. Test., uma um pouco mais acima que a outra.

Voluntário n.º 13 (S. R.). — 28/III: A= Test.= O. 29/III: A= Test.= pápula punctiforme. 30/III: A= eritema punctiforme, Test.= pápula e eritema resultante da confluência de duas picadas que recebeu do mesmo mosquito. 31/III: A= eritema com halo fraco (a lesão foi traumatizada pelo cabo de uma enxada, com que trabalhou no dia); Test: pápula atenuada. 1/IV: A= pápula atenuada; Test.= pápula.

Voluntário n.º 14 (A. R.) 28/III: A= Test.= pápula. 29/III: A= Test.= pápula baixa com eritema punctiforme. 30/III: A= Test.= Pápula

eritema, lesão pruriginosa. 31/III: A= Test.= pápula rosea. 1/IV: A.= Test.= pápula punctiforme.

Voluntário n.º 15 (R. M.). De 28 a 30/III: A= Test.= O. 31/III: A= O; Test.= pápula pruriginosa. 1/IV: A= Test.= hemorragia microscópica.

As lesões sempre tiveram evolução curta e não apresentaram aspectos ou diferenças entre si dignas de nota.

Fizemos também com que mosquitos que haviam picado lepromas de doentes picassem a parte da pele aparentemente intacta de lepromatosos, "Mitsuda-negativos" insistindo assim na prova negativa dessa reação, ao que acrescentamos uma picada Testemunha, como já explicamos, para comparação.

Voluntário n.º 16 (J. A. F.) — 29/III: Inf. (antebraço direito) grande pápula vermelha; Test. (braço direito) pequena pápula vermelha. 30/III: Inf. eritema difuso infiltrado; Test. eritema. 31/III: Inf.: eritema difuso, elevado, com 0.5 cm. de diâmetro; Test.: = O. 1/IV: Inf. pápula punctiforme; Test. = O.

Voluntário n.º 17 (A. A. A.) — 29/III: Inf. (antebraço esquerdo) pequena pápula vermelha; Test. (braço esquerdo) ligeiro eritema. 30/III: Inf.= Test.= pápula. 31/III. Inf. pápula com halo; Test. pápula com halo discreto. 1/IV: Inf.= Test.= pápula.

Voluntário n.º 20 (J. S.). — 29/III: Inf. (antebraço esquerdo) pápula eritema; Test. (braço esquerdo) ligeiro eritema. De 30/III em diante Inf.= Test.= O.

Voluntário n.º 20 (J. S.). — 29/III: Inf. (antebraço esquerdo) pápula vermelha; Test. (braço esquerdo) pápula vermelha. 30/III: Inf. pequena pápula; Test.: = O. De 31 em diante Inf. = Test. = O.

As seguintes experiências foram feitas sem picadas Testemunha.

Voluntário n.º 21 (B. F.). — 29/III (antebraço direito) grande pápula vermelha. 30/III: pápula. 31/III: pápula quase imperceptível. 1/IV: pápula.

Voluntário n.º 22 (G. M. P. C.). — 29/III: (braço direito) grande pápula vermelha. 30/III: pápula com granulação. 31/III: pápula do tamanho de uma cabeça de alfinete com centro claro. 1/IV: Idem.

Voluntário n.º 23 (G. S. G.). — 29/III: (antebraço direito) grande pápula vermelha. 30/III: eritema ligeiramente elevado. 31/III: Eritema puctiforme. 1/IV: O.

Resultado: As lesões sempre tiveram evolução curta e não apresentaram aspectos ou diferenças entre si dignas de nota.

Com o resultado das provas testemunhas a balança pendeu para a primeira das hipóteses, porém se considerarmos que foram feitas sob uma técnica inteiramente nova, a qual devemos supor sujeita a imprevistos, limitamo-nos a assinalar simplesmente os fatos. Continuamos a trabalhar, mas em experiências dessa natureza será difícil aumentar o número de observações em prazo curto, por isso achamos útil publicar o que fizemos a fim de que outros possam contribuir para esclarecer o assunto. Qualquer que seja o resultado será importante porque ou demonstrará que os mosquitos podem inocular o bacilo da lepra ou que os considerados abacilíferos, segundo os métodos de exame usados até hoje, são na realidade, portadores de bacilos.

Agradecimentos. Queremos agradecer aos colegas já mencionados, Drs. Penna de Azevedo, V. Caldarera, Magarinos Tórres e H. Portugal, pela valiosa cooperação intelectual ou técnica que nos prestaram e muito particularmente ao Dr. H. C. de Souza Araujo, a quem devemos, além da oportunidade de trabalhar nesse campo de pesquisas, a atenção permanente com que as acompanhou, formulando críticas (como a hipótese do *locus minoris resistentiae*), fornecendo dados bibliográficos, auxílio técnico e estímulo.

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS RESUMIDAS

Voluntário n.º 1 (M.C.L.) — ♂, Br, 22 anos de idade, solteiro. Pai falecido na colônia de Sta. Isabel, com quem coabitou, participando do mesmo quarto. Fichado na Colônia Santa Fé sob o n.º 271. Em 1936 teve uma bôlha no ante braço esquerdo que rompeu ficando em seu lugar uma placa de anestesia. Em outubro de 1937 teve um traumatismo na mão esquerda, com abcesso consecutivo que foi necessário abrir, ficando todo antebraço com anestesia total. Em abril de 1938 apareceram manchas eritematosas na região lombar esquerda e braço do mesmo lado. A mancha da região lombar apresenta somente anestesia térmica na parte inferior. Pápulas no antebraço esquerdo. Bacterioscopia sempre negativa. Mitsuda positivo.

Voluntário n.º 2 (A. D.) — ♂, B, 21 anos de idade, solteiro. Mãe e dois irmãos leprosos, com quem desde a infância coabitou, participando do mesmo quarto. Fichado na Colônia Santa Fé sob o n.º 231. Manchaacrô-

mica na perna direita há 3 anos. Anestesia térmica ao nível do cotovelo direito. Amiotrofia hipotenar direita. Em muito bom estado. Bacterioscopia sempre negativa.

Voluntário n.º 7 (O. P.) — ♂, B, 37 anos de idade. Fichado na Colônia Santa Fé sob o n.º 591. Há 11 anos flexão do mínimo. Amiotrofia dos palmares. Inúmeras bôlhas e cicatrizes de bôlhas nas mãos. Mão direita em garra. Queratose dos cotovelos. Extensas ragadias nos pés. Anestesia térmica no trajeto dos cubitais e no dorso da mão direita. N.º 1. Mitsuda O. Bacterioscopia sempre negativa.

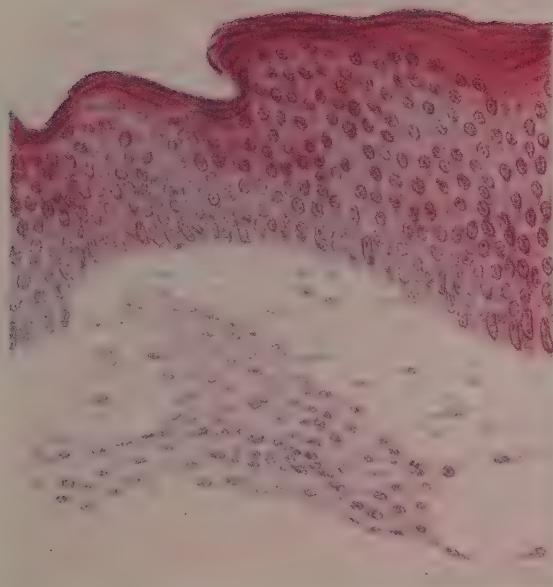
Voluntário n.º 8 (M. A. C.) — ♂, Br, 24 anos de idade, solteiro. Pai, irmãos, leprosos, com quem coabitou no mesmo quarto. 16 anos com manchas acrômicas anestésicas. Rarefação da cauda superciliar. Queratose dos cotovelos. Mão direita em garra e com amiotrofia. Algumas pequenas manchas acrômicas esparsas pelo tronco. Anestesia das três modalidades na região dos cubitais e peroneiros. N. 2 Mitsuda +. Bacterioscopia sempre negativa. Fichado na Colônia Santa Fé sob o n.º 529.

Voluntário n.º 9 (J. E. M.) — ♂: Br, 41 anos de idade. Casado. Negater parente leproso e ter residido com leprosos. Fichado na Colônia Santa Fé sob o n.º 179. Dormência nos pés há 10 anos. Orelhas um pouco volumosas e eritematosas. Queratose dos cotovelos. Amiotrofia nas mãos, estando ambas em garra. Mal perfurante plantar no pé direito, o qual apresenta torção para dentro e início de absorção dos dedos. Anestesia térmica em toda a extensão cubital e peroneira. N. 3 Mitsuda positivo. Bacterioscopia sempre negativa.

Serviram às experiências mosquitos das seguintes espécies: *Nyssorhynchus* (*Nyssorhynchus*) *albitarsis* (L. ARR.), 1878 — com os voluntários ns. 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 12 (um dos Test.) —; *Nyssorhynchus* (*Nyssorhynchus*) *strodei* (ROOT), 1926 — com os ns. 3, 5, 2 tris, 11, 12, 13, 14 e 15 —; *Psorophora* (*Psorophora*) *ciliata* (FABR.), 1794 — com os n.º 1 quinq., 8, 2 quat., 10 e 7 —; e não determinados, nas experiências restantes.

ESTAMPA 1

Voluntário n.º 1 (M. C. L.) — Tris — Aspecto histo-patológico da região picada. Lesões que tanto podem ser de uma lépride recente como resultantes de coçadura. Coloração pela Hematoxilina — Eosina



Gustavo M. de Oliveira Castro & José Mariano: Transporte e inoculação de bacilos da lepra pelos mosquitos.

ESTAMPA 2

Voluntário n.º 1 (M. C. L.), — Tris — Corte histo-patológico da região picada.

Note-se a situação extracelular do bacilo. Coloração pelo Ziehl-Neelsen

Gustavo M. de Oliveira Castro & José Mariano: Transporte e inoculação de bacilos da lepra pelos mosquitos.

Contribuição à Historia da Medicina Brasileira

segundo os trabalhos antigos do

Professor Adolpho Lutz

A história definitiva das Nodosidades de Lutz — Jeanselme

pelo

Dr. Hildebrando Portugal

A prioridade de Adolpho Lutz na descoberta das Nodosidades juxta-articulares (N. J. A.) era considerada cousa certa e liquida, quando Jeanselme (1) num dos seus últimos trabalhos, publicado em 1932, veio atribuí-la a Bertin, médico francês do século XVIII, que exerceu atividade de clínico em Guadelupe e São Domingos, entre 1778 e 1784. Eis o trecho do trabalho de Bertin, transcrito da publicação de Jeanselme (1), vertido para o português: "Quando o mal venéreo junta-se à bouba resultam quase sempre tumores no tecido celular próximo às juntas; êsses tumores são, a princípio, duros, vacilantes, semelhantes a pequenas glândulas e indolores; são denominados impropriamente no país "nodus". Crescem pouco a pouco e acabam, após certo tempo, por inflamarem-se e tornarem-se aderentes e dolorosos; a pele muda de côr e torna-se vermelha; em seguida, o tumor abceda-se mas sempre imperfeita e lentamente como acontece com as glândulas. A glândula, ao supurar, não se funde completamente, ficando um núcleo que se estende em largura no tecido celular, sob a pele, e progride de camada em camada como o cancer; os bordos da úlcera sempre túmidos e moles dilaceram-se e corroem-se facilmente e a úlcera aumenta de tamanho. O fundo é uma carne fungosa, dura, luzidia e sensível, cheia de filamentos esbranquiçados e amarelados; a supuração é icorosa e acre; as bordas são fungosas e vegetantes em certos pontos, baixas e corroidas em outros; sente-se, em tôda a circunferência, uma dureza e tensão no tecido celular subcutâneo, mesmo quando a pele não mudou de côr, o que significa que o mal continua a progredir e a úlcera não tende à cura".

Em outro trabalho anterior, publicado em 1778, sobre as doenças de Guadelupe, Bertin descreveu lesões do mesmo tipo e evolução nos negros, lesões essas que, a seu vêr, eram muito comuns na Europa em pessoas com sífilis antiga.

Da meticulosa interpretação dermatológica dêsse texto deduz-se a existência de flagrantes contrastes entre o que está nêle descrito e os N. J. A. Diz Bertin que as lesões denominadas nodus pelos indigenas (têrmo aliás tecnicamente muito acertado), abcedam-se e ulceram-se. Não menciona exceção

* Recebido para publicação a 6 de novembro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

alguma nessa marcha. Nas N. J. A. ocorre justamente o oposto. A ulceração figura como fato excepcional. "Só raramente" (nur selten), segundo Max Jessner (2) "raríssimo", de acôrdo com Silva Araujo (3), "às vezes" (parfois) na opinião do próprio Jeanselme (1).

Como identificar pois duas lesões de marcha completamente diferente? Ramos e Silva (4) com sua argúcia de clínico experimentado fez o diagnóstico retrospectivo de gomas sífilíticas ulceradas para a doença descrita por Bertin. Mas não é só. No primeiro trabalho de Bertin, referente às doenças de Guadelupe, consta a afirmação de que lesões semelhantes eram comuns na Europa em pessoas atacadas, há muito, de sífilis. Ora, segundo o próprio Jeanselme, embora se possa observar as N. J. A. em europeus que jamais deixaram o velho-mundo, essa ocorrência é muito rara. E também não se tem conhecimento de ter havido mutação dos sintomas da sífilis do século XVIII para o XIX.

Adolpho Lutz (5), numa carta escrita de Honolulu a P. G. Unna em 1891, diz o seguinte: "Em seguida à lepra e à sífilis desejo ainda mencionar



Fotografia do Primeiro Caso de Nodositades Juxta Articulares.
Publicado em Monatsh. f. prakt. Derm.
Vol. XIV Jan. Junho 1892 por Adolpho Lutz

uma afecção que observei frequentemente em nativos e estrangeiros: a fotografia enviada ilustra um caso característico da mesma. Os portadores eram uns leprosos outros não, porém, quase todos mais ou menos suspeitos de sífilis. Tratava-se de tumores que se encontravam nas proximidades de um osso, às mais das vezes, nas visinhanças de uma articulação. A consistência lembrava a de um condroma ao passo que se diferenciavam de exostose por não terem conexões com os ossos. Esses tumores desaparecem às vezes, completamente mais frequentemente em grande parte, pelo tratamento com o iodeto de potássio, aliás com rapidez um tanto inferior à de uma goma. Depois de terminado o efeito do iodeto de potássio, extirpei, no caso a que se refere a fotografia, o resíduo

dos tumores situados nos cotovelos e encontrei-os formados de tecido conjuntivo branco, parecido a tendão. Encontrei a mesma cousa no filho do doente,

onde ficou exposto pela ulceração das parte moles superiores, um tumor semelhante, numa das costelas. Além disso havia um estado caquético com sintomas de sífilis congênita, enquanto o pai apresentava uma mancha de eritema leproso indubitavel. Em outros casos, onde, sem dúvida alguma, havia a mesma afecção, apresentavam-se os tumores nos quadris, palma da mão, ante-braços e dedos, e eram, na maior parte, menores e de data recente”.

Im Anschluss an Lepra und Syphilis will ich noch einer Affektion erwähnen, welche ich hier wiederholt, sowohl bei Eingeborenen, als bei Fremden beobachtet habe; die mitgesandte Photographie illustriert einen sehr prägnanten Fall derselben. Die Träger waren zum Teil leprose, zum Teil nicht, aber alle der Syphilis mehr oder weniger dringend verdächtig. Es handelt sich um Tumoren, welche stets nahe an einem Knochen und meist in der Gegend eines Gelenkes gefunden wurden. Ihre Konsistenz ist derart, daß man an Chondrome denken kann, während sie sich von Exostosen dadurch unterscheiden, daß sie nicht kontinuierlich mit dem Knochen zusammenhängen. Diese Tumoren bilden sich unter Jodkaliumbehandlung zuweilen vollkommen, häufiger nur grösserenteils zurück. Deren nicht ganz mit der Geschwindigkeit eines gewöhnlichen Chondroms. Bei dem Originale des Bildes extirpierte ich, nachdem die Wirkung des Jodkaliums sich erschöpft hatte, die zurückgebliebenen Reste der Geschwülste an den Ellbogen und fand weisse, seltene, mit der Umgebung fast verwachsene Bindegewebstumoren. Dasselbe fand ich bei dem Kinde des Patienten, bei welchem ein ähnlicher Tumor an einer Rippe durch Ulceration der darüber liegenden Weichteile bloßgelegt war; daneben bestand ein kachektischer Zustand mit Symptomen kongenitaler Syphilis, während der Vater einen unverkennbar leprosen Erythemsfleck zeigte. Andere Fälle, bei denen zweifellos dasselbe Affektion vorlag, zeigten die Tumoren an Hüfte, Handgelenk, Vorderarm und Fingern; sie waren meist bei älteren und jüngeren Datums.

Verammlungen.

Dermatologische Vereinigung zu Berlin.

Sitzung vom 1. November 1891.

Vorsitzender Herr Kaposi.

Schreffführer Herr Rosenthal.

1. Herr Rosenthal: Krankenvorstellung. Der Patient ist ein Arbeiter von 19 Jahren, der im Jahre 1879 einen Indurktionsanfall, angedeutet mit häufigen Schüben, durchgemacht hat. Im Februar d. J. trat ein starkes Recidiv ein, das zu einer gewissen Steifigkeit des Halses führte. Nach hinten nach rechts war die Bewegung des Kopfes beschränkt, auch in den Ellenbogen war ein geringer Grad von

Reprodução do Texto em que Adolpho Lutz deu a Primeira
Descrição das Nodosidades Juxta Articulares.
Monatsh. f. prakt. Derm. vol. XIV, Jan, Jun 1892

Nêsse texto estão descritos de modo preciso e exato os caracteres que individualisam de modo inconfundivel essa manifestação mórbida.

Na concisão da linguagem científica são mencionados o aspecto clínico, a distribuição topográfica, a evolução, a etiologia, a anatomia patológica, as diferenças com as gomas sífilíticas e, ainda, para completar todos os dados

de uma perfeita identificação, a fotografia das lesões de um paciente. Faltou, apenas, uma cousa, em que todos se apressam, dar-lhe um nome; essa tarefa coube, mais tarde, a outro pesquisador, que recolheu, temporariamente, as glórias dêsse achado.

Jeanselme em 1899 e 1900, na península indochinesa, sem ter ciência do trabalho de Lutz, redescobriu as N. J. A. e deu-lhes o nome com que são conhecidas até hoje. Os seus trabalhos, publicados a partir de 1904, são de inegável valor tanto para o conhecimento pormenorizado do assunto como para a sua divulgação. Até 1920 parece que Jeanselme se julgava senhor da primazia da descoberta. Nêsse ano, Flaviano Silva (6) em Paris, após uma aula sua, mostrou-lhe a carta de Honolulu, publicada em um número de *Monatshefte für praktische Dermatologie* de 1892. O resultado foi a "descoberta" do trabalho de Bertin, que de acôrdo com a análise que fizemos, não é muito feliz para um professor de dermatologia. Apesar do modo um tanto displicente com que se refere a Lutz (1) "um século mais tarde o médico brasileiro Adolpho Lutz assinála-os, incidentemente numa carta sôbre a sífilis e a lepra", os seus argumentos não tiveram eco, como adiante veremos. Longe de nós negar o mérito da participação de Jeanselme na elucidação deste assunto. A injustiça que se praticou não se repara com outra injustiça. Por isso os médicos brasileiros quase sem exceção (Rabelo, Terra, Teive, Alfredo da Mata, Oiticica, Flaviano Silva, Silva Araujo, Zilberberg, Laclette, José Monteiro de Almeida) adotaram a denominação de nodosidades juxta-articulares de Lutz-Jeanselme ou nodulos de Lutz, como Cesar Pinto, 1924 (11).

Longe do Brasil essa mesma denominação é adotada ou a primazia de Lutz é proclamada sem discrepância, na Alemanha por M. Jessner (2) na Austria por Brünauer (7), na Suíça por M. Welti (8) na Grécia por Higoumenakis (9) e na Argentina por Puente (10).

Essa reivindicação não aumenta a auréola que envolve o nome do grande sábio brasileiro, em face da prodigiosa messe da sua produção científica. Mas a verdade e a justiça mandam que lhe seja atribuído aquilo que de direito lhe pertence.

The full history of the discovery of juxta articular nodes

by

Dr. Hildebrando Portugal

The priority of Adolpho Lutz in the discovery of the Juxta Articular Nodes had become an uncontested fact when Jeanselme (1) in one of his last publications (1932) turned to Bertin, a French physician of the eighteenth century who practised in Guadeloupe and San Domingos between 1778 and 1784 and indicated him as the first to describe this affection. Now, here is the actual text of Bertin's description, translated from Jeanselme's quotation (1): "When venereal disease adds itself to yaws, there almost always result tumours in the subcutaneous tissue close to the joints; these tumours are at first hard, mobile, similar to small glands and not painful; they are locally, and improperly known as "*nodus*". They grow gradually and after a time they become inflamed, adherent and painful: the skin changes colour and, gets red; after that, the tumour abcedes but always imperfectly and slowly as glands do upon suppuration. The gland does not undergo complete fusion but leaves a nucleus which spreads into the subcutis and grows from layer to layer like a cancer; the margins of the ulcer, which are tumid and soft, easily become lacerated and eroded and the ulcer increases in size. The bottom is composed of fungoid, hard, shiny and sensitive flesh, full of whitish and yellowish filaments; the suppuration is ichorous and acrid: the borders are fungous and vegetating in parts, low and eroded in others; a hardness and tension can be felt in the subcutaneous cellular tissue (all around it), even if the skin has not changed colour, which shows that the disease is progressing, and that the sore is not tending to heal".

In a former paper, published in 1778, on the diseases of Guadeloupe, Bertin describes lesions of the same kind and evolving in the same way in negroes and states that in his opinion such lesions are very common in Europe among persons with syphilis of long standing.

Careful study of this description shows flagrant differences between what it describes and the Juxta Articular Nodes. Bertin mentions that these lesions called *nodus* by the natives (a term technically quite correct) abcede and ulcerate. He mentions no exceptions to this evolution. In Juxta-Articular Nodes, it is exactly ulceration which is exceptional. Max Jessner (2) states that it is rare ("*nur selten*") ; it is extremely rare according to Silva Araujo (3); it occurs at times "*(parfois)*" in the opinion of Jeanselme himself.

How can one consider lesions with such radically different evolutions as being identical? Ramos e Silva (4) who had great clinical insight and experience, retrospectively diagnosed the disease described by Bertin as ulcerated syphilitic gummata. Nor is that all. In his first publication, on the diseases of Guadeloupe, Bertin states that such lesions are common in Europe among patients with old syphilitic infection. Now, Jeanselme, himself, states that though Juxta Articular Nodes may be observed in Europeans who never left the Old World, they are very rare. Nor has anyone suggested that there has been a mutation in the symptoms of syphilis between the XVIII and XIX centuries.

Adolpho Lutz (5), in a letter written in September 1891 from Honolulu to Professor P. G. Unna in Hamburg, which was published in vol XIV, January — June 1892 of *Monatshefte fuer praktische Dermatologie* (as one of a series of letters on Medicine, especially Dermatology) says:

"Following my remarks on Syphilis and Leprosy, I now wish to mention an affection, which I have observed repeatedly in natives as well as in foreigners; the enclosed photograph shows a very characteristic case of it.



Photograph of the First Case of Juxta-articular Nodes.
Publ. by Adolpho Lutz in *Moantsh. f. prakt. Derm.* Vol. XIV, 1892 Jan. June.

Some of the patients were lepers and others were not, but all of them were under more or less strong suspicion of being cases of syphilis. It consists of tumours, occurring always near a bone and mostly in the vicinity of an articulation. Their consistency is such that it reminds one of chondromata but they differ from exostoses by lacking continuous connection with the bone. These tumours respond to treatment with potassium iodide, at times completely, but more often by extensive regression which is, moreover not quite so prompt as in an ordinary gumma. In the subject of the photograph, I extirpated the remnants of the tumours on the elbow after the effect of potassium iodide had exhausted itself; I found that they were, tendi-

nous-like tumours of the connective tissue firmly adherent to the surrounding tissues. I saw the same thing in a child of the patient, who had a similar

tumour on a rib, which had become exposed by ulceration of the soft tissues above it. The child was in a state of cachexia and had symptoms of congenital syphilis, whereas the father showed an unmistakably leprous erythematous spot. In other patients, undoubtedly suffering from the same affection, the tumours were localised on the hips, forearms, palms of the hand and fingers; they were mostly smaller and of more recent date”.

The text translated above gives a precise and exact description of the characters which distinguish and differentiate Juxta-Articular Nodes. The concise, scientific terminology used presents their clinical aspect, localization, evolution, etiology and pathology and points out the differences from syphilitic gummata. To make identification complete a photograph was printed with the text. Contrary to what happens in most descriptions of new forms of disease, the only thing wanting was the choice of a name for it. That was left to a later worker in the same field, to whom the discovery was consequently ascribed for many years. It was Jeanselme who saw the affection again in 1899 and 1900 in Indochine and gave it the name of Juxta-Articular Nodes by which it is still known. His papers, published from 1904 on, were undoubtedly useful not only for the detailed description, but also in bringing the subject to the notice of a wider public. Until 1920 Jeanselme appears to have believed in the priority of his discovery. At that time, after a lecture in Paris, Flaviano Silva (6) showed him Lutz' letter from Honolulu, published in the *Monatshefte fuer praktische Dermatologie* in 1892. The upshot of this was Jeanselme's discovery of Bertin's publication, which for a professor of Dermatology can hardly be considered as particularly creditable. Jeanselme's contention has not found farther support as we shall see below, notwithstanding his casual dismissal of Lutz' work with a reference to the effect that: “a century later a Brazilian doctor, Adolpho Lutz, mentions them (the juxta articular nodes) incidentally in a letter on syphilis and leprosy.” Far be it from us to underrate Jeanselme's own contribution to the elucidation of this question. However, one injustice cannot be repaired by committing another. Consequently most Brazilian doctors like Rabello, Terra, Teive, Alfredo da Motta, Oiticica, Flaviano Silva, Silva Araujo, Zilberberg, Laclette and José Monteiro de Almeida, who have written on the subject, adopted the name of Juxta Articular Nodes of Lutz-Jeanselme, or Nodes of Lutz, as Cesar Pinto, 1924 (11).

Outside Brazil, either the latter name is adopted or else priority left to Lutz alone, as in Germany by M. Jessner (2), in Austria by Brünauer (7), in Switzerland by M. Welti (8), in Greece by Higoumenakis (9) and in the Argentine by Puente (10).

This vindication will not add materially to the renown of the great Brazilian scientist considering the extent and importance of his contributions to Medicine and Zoology. Truth and Justice demand, however, that we give unto him what is rightly his. (1).

NOTE (1) — Professor Adolpho Lutz was born in Rio de Janeiro on December 18, 1855. The son of Swiss parents, he was educated in Switzerland and graduated in Medicine from the University of Bern, in 1880. After travelling through the medical centers of Europe, attending lectures by many of the great scientists of the time, like Pasteur and Lister, and doing research work in various institutions, he returned to Brazil. He practised medicine in the interior for a while and began his life-long studies on medical entomology and parasitology by publishing a monograph on *Ankylostomum* and *Ankylostomiasis*. In the years 1889 and 1890 he was in Hawaii, as Government physician and the specialist in the Leprosy Station at Molukai. In 1893 he returned to Brazil and became Director of the Bacteriological Institute of State of S. Paulo, the first of its kind organized in this country. There he was instrumental in eradicating most of the epidemic and endemic diseases introduced or prevalent and became the pioneer of Tropical Medicine and Medical Zoology in Brazil. The last thirty years of his life were spent at the Instituto Oswaldo Cruz on research. He died Oct. 6, 1940, a few weeks before his eighty fifth birthday. Among his achievements may be reckoned the stamping out of yellow fever in the state of S. Paulo by 1903, the first mention of jungle yellow fever, the discovery of the transmission of malaria by bromeliad-dwelling anophelids, the identification of S. Paulo fevers with typhoid. He was the first to point out as early as 1891, that there were two forms of dysentery worked out the problem of the transmission of *Schistosomum Mansoni*. In 1928 he warned against the dangers of the introduction of carriers of disease by commercial aviation, a warning which, had it been heeded in time, would have made the long campaign against *Anopheles gambiae* quite needless. He studied many different groups of Diptera and published extensively on Helminthology, solving some difficult problems. For a full list of Prof. Lutz' publications see *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 28 n. 1, 1925 and vol. 36 n. 1, 1941.

LITERATURE

- 1 — E. JEANSELME
1932. Les nodosités juxta-articulaires-Traité de Syphilis, T. III págs. 763-798
G. Doin & Cie.-ed. Paris.
- 2 — MAX JESSNER
1926. Ueber syphilitische juxtaartikulaere Knotenbildungen-Arch. f. Derm. und Syph. 152 : 132.
- 3 — OSCAR DA SILVA ARAUJO
1927. Subsidio à etiologia das nodosidades de Lutz e Jeanselme — Actas e Trabajos del Tercer Congreso Sudamericano de Dermatologia e Sifilologia. Buenos Aires.
- 4 — RAMOS e SILVA
1935. Nodosidades juxta-articulares-Anais Brasileiros de Dermatalogia e Sifilografia — 10 : 63.
- 5 — ADOLFO LUTZ
1892. Brief aus Honolulu-Monatshefte fuer praktische Dermatologie, 14 : 30.
- 6 — FLAVIANO INOCÊNCIO DA SILVA
1922. Nodosidades juxta-articulares de Lutz-Jeanselme. Tese de concurso — 51 páginas — Tip. Almeida-Bahia.
- 7 — BRUENAUER
1931. Ueber multiple fibromatose, kutan-sub-kutan Knoetchenbildungen ueber und in der Naeh von groesseren und kleineren Gelenken. VIII Congrès International de Dermatologie et de Syphiligraphie — págs 738 — Copenhague.
- 8 — MAX H. WELTI
1930. Ueber Nodositas juxta-articularis Lutz-Jeanselme — Arch. f. Derm. und Syph. 159 : 541.
- 9 — C. G. HICOUIMENAKIS
1938. Contribution à l'étude des nodosités juxta-articulaires de Lutz-Jeanselme — Ann. des Mal. Veneriennes — 33 : 649.
- 10 — J. J. PUENTE
1935. Nudosidades de las saliencias oseas. Nudosidades juxta-articulares de Lutz y Jeanselme-Rev. Argentina de Dermatosilologia — 19 : 78.
- 11 — CESAR PINTO
1924. Nodulos de Lutz. Scienza Medica. II, 12, 734-745.

Infecção experimental do *Culex quinquefasciatus* pelo *Plasmodium juxtannucleare* (*)

por

W. Lobato Paraense

(Divisão de Estudos de Endemias)

No decurso de estudos experimentais sôbre o *Plasmodium juxtannucleare*, tive oportunidade de fazer numerosas tentativas de infecção de algumas espécies de mosquitos com êste hematozoário.

Uma primeira série de experiências foi realizada em Manguinhos, durante os meses de fevereiro e março de 1942. Utilizei frangos de idade variável entre 1 e 6 meses, portadores de infecção experimental com a amostra 14-A, gentilmente cedida pelo meu amigo Dr. VALDEMAR VERSIANI, co-autor da descrição do plasmódio referido.

A infecção das aves datava de 1 a 2 meses, e em todos os casos havia relativa abundância de formas sexuadas do parasito. Só foram utilizados animais em cujo sangue as contagens de gametócitos mostravam a presença de cêrca de 10 elementos para 10.000 glóbulos vermelhos. Antes de serem as aves submetidas às picadas dos mosquitos, era feita a prova da exflagelação dos microgametócitos, segundo a técnica referida por JAMES (1931). Os resultados desta prova foram sempre negativos.

As aves nas condições descritas foram sugadas por pequenos lotes de *Culex quinquefasciatus* e *Aedes aegypti*. Os mosquitos desta última espécie pertenciam à colônia que há vários anos vem sendo mantida no laboratório. Quanto aos *Culex*, eram obtidos a partir de ovos provenientes de fêmeas capturadas em natureza.

Depois de se alimentarem nas aves infectadas, eram escolhidos os mosquitos que se achavam convenientemente repletos de sangue, os quais eram separados individualmente em tubos de Borrel deixados à temperatura do laboratório, em ambiente saturado de umidade. A partir daí eram alimentados exclusivamente com mel. Em condições idênticas eram colocados *A. aegypti* que haviam sugado sangue de aves infectadas com o *Plasmodium gallinaceum*.

Desde o 5.º até ao 20.º dia depois da alimentação sanguínea eram retiradas os estômagos e as glândulas salivares dêsses mosquitos para pes-

* Recebido para publicação a 8 de novembro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

quisa de formas evolutivas do *P. juxtannucleare*. Foram assim examinados 152 exemplares de *C. quinquefasciatus* e 158 de *A. aegypti*, com resultados constantemente negativos. Por outro lado, os espécimes de *A. aegypti* alimentados com sangue parasitado pelo *P. gallinaceum* apresentaram sempre alto índice de infecção, ficando assim demonstrado que os insetos haviam sido colocados em condições ótimas para a evolução esporogônica dos parasitos.

Estes resultados negativos foram comunicados verbalmente a VERSIANI, que a eles se referiu no seu trabalho publicado com a colaboração de FURTADO GOMES (1943).

Nova série de tentativas foi efetuada durante os meses de novembro de 1943 a fevereiro de 1944, em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais. Examinando seis galinhas adquiridas no Mercado Municipal daquela cidade, provenientes de Japão de Oliveira (localidade situada na região oeste do Estado), encontrei uma delas intensamente parasitada pelo *P. juxtannucleare*. Esta ave morreu logo após a colheita do sangue para exame. Com sangue do coração foi imediatamente inoculada outra galinha adulta, por via intramuscular, aparecendo os primeiros parasitos na circulação depois de um periodo de incubação de 38 dias. As experiências atuais foram feitas com esta amostra por mim isolada.

Foram usados três frangos com 1 a 3 meses de idade, que apresentavam uma concentração de gametócitos em torno de 10 elementos para 10.000 glóbulos vermelhos. Estas aves estavam infectadas há mais de um mês, a contar do aparecimento dos parasitos no sangue periférico. A prova da exflagelação dos microgametócitos foi sempre realizada antes da alimentação dos mosquitos, com resultados constantemente negativos.

Os insetos que sugavam até à repleção eram separados individualmente em tubos de Borrel e colocados em ambiente saturado de umidade, em câmara elétrica aquecida a 28-30° C. Daí em diante eram alimentados com mel.

Foram assim tratados 4 lotes de *C. quinquefasciatus* e um de *Aedes lepidus* (*). Os *Culex* foram obtidos de ovos depositados no laboratório por adultos capturados em natureza. Os *Aedes* faziam parte de uma colônia que manteve durante alguns meses a partir de focos encontrados na cidade de Belo Horizonte.

Resultados obtidos com *A. lepidus*. — Foram alimentados em ave infectada 15 mosquitos desta espécie, a 27-11-43. Do 6.º ao 20.º dia após a ingestão de sangue foram examinados os estômagos e as glândulas saliva-

(*) *Aedes (Ochlerotatus) lepidus*, n. sp., cuja descrição será oportunamente publicada em trabalho de N. Cerqueira e W. Lobato Paraense.

res destes mosquitos, sendo examinado um exemplar em cada dia, com resultados negativos constantes.

Resultados obtidos com *C. quinquefasciatus*. — Foram alimentados 4 lotes em aves infectadas (ao todo 80 mosquitos), com os seguintes resultados:

Lote 1. Sugaram 18 exemplares, a 21-11-43. Examinados os estômagos e as glândulas salivares, com resultados negativos, do 8.º ao 22.º dia depois do repasto sanguíneo.

Lote 2. Sugaram 23 exemplares, a 23-11-43. Examinados os estômagos e as glândulas salivares, do 18.º ao 25.º dia após a alimentação sanguínea. Apenas um espécime, examinado no 23.º dia, continha alguns esporozoítas nas glândulas salivares. Os demais achavam-se negativos.

Lote 3. Sugaram 15 exemplares, a 16-1-44. Examinados os estômagos e as glândulas salivares, do 12.º ao 14.º dia após a refeição de sangue. Apenas um mosquito, examinado no 13.º dia, mostrava poucos esporozoítas na glândulas salivares. Os outros estavam negativos.

Lote 4. Sugaram 24 exemplares, a 23-1-44. Examinados os estômagos e as glândulas salivares, do 9.º ao 11.º dia depois da alimentação de sangue. Apenas o exemplar examinado no 9.º dia mostrou um oocisto maduro no estômago, repleto de esporozoítas, achando-se as glândulas salivares negativas. Os restantes estavam negativos.

Êstes resultados acham-se tabulados no quadro n.º 1.

Afim de controlar as modificações ambientais em que permaneciam os mosquitos, foram colocados ao lado de cada lote, em idêntica situação, *A. lepidus* alimentados com sangue parasitado pelo *P. gallinaceum*. Êste *Aedes*, conforme será relatado em trabalho a ser publicado, mostrara-se altamente sensível à infecção pelo *P. gallinaceum*, mantendo nestas experiências de controle, ainda uma vez, elevado índice oocístico e esporozoítico.

Como se verifica dos resultados desta segunda série de experiências, de 80 espécimes de *C. quinquefasciatus*, apenas 3 apresentaram infecção pelo *P. juxtannucleare*. Os mosquitos 33 e 53 mostraram esporozoítas nas glândulas salivares, respectivamente no 23º e no 13º dia depois de se alimentarem com sangue parasitado.

No primeiro caso os esporozoítas apareceram em número reduzido, acumulados em um ponto determinado de um lobo glandular, como se esti-

vessem reunidos em um pequeno cisto. Não existiam em outras regiões das glândulas e não foram encontrados nos canais excretores apesar de cuidadosamente procurados. Fazendo pressão lentamente sobre a laminula assisti a rotura do lobo glandular ao nível do pseudo-cisto, passando os esporozoítas para o líquido fisiológico ambiente. O seu número não ia além de 15, e não apresentavam movimentos particulares. Depois de esmagadas as glândulas no líquido de exame, foi este inoculado em um pinto, por via subcutânea. O material residual que ficou na lâmina foi corado pelo Giemsa, mostrando ao exame vários esporozoítas com estrutura típica. A ave inoculada foi observada durante 120 dias, não apresentando infecção.

No mosquito 53 o exame das glândulas salivares revelou a existência de esporozoítas em quantidade um pouco maior que no anterior. Apareceram parasitos dispersos por toda a extensão dos lobos glandulares, e o material obtido por esmagamento dos tecidos em água fisiológica foi inoculado por via subcutânea em um pinto. Nas preparações coradas pelo Giemsa apareceram esporozoítas típicos e o animal inoculado, também neste caso, permaneceu negativo durante o período de observação de 120 dias.

O terceiro *Culex* positivo foi o de n.º 57, que fôra alimentado com sangue 9 dias antes. Mostrou um oocisto maduro na parede do estômago. Este oocisto achava-se implantado em situação bem posterior, muito próximo à inserção dos tubos de Malpighi. Durante o exame observei a sua rotura sob a pressão da laminula, dando saída a inúmeros esporozoítas. O líquido assim contaminado foi inoculado em um pinto, e no material residual corado foram recuperados vários elementos fusiformes típicos. A ave inoculada também permaneceu negativa durante 120 dias de observação.

De tudo quanto fica exposto, pode-se concluir com segurança que o *C. quinquefasciatus* é capaz de se infectar com o *P. juxtannucleare* em condições experimentais. Entretanto não parece que seja ele o transmissor habitual deste plasmódio, dado o baixo índice de infectividade observado nestas experiências. Deve acontecer aqui fato semelhante ao que se passa com algumas espécies de anofelíneos em relação à malária aviária. Sabe-se que plasmódios aviários habitualmente transmitidos pelos culicíneos podem infectar anofelíneos em laboratório. Talvez se obtenha um índice mais elevado em condições mais favoráveis, ou seja alimentando os mosquitos com sangue portador de suficiente quantidade de microgametócitos capazes de exflagelação. Isto não foi possível nas minhas experiências, porque até hoje ainda não consegui evidenciar a formação de microgametas no *P. juxtannucleare*, apesar de repetidas tentativas em todas as épocas do ano. É conhecida a relação existente entre o número de formas exflagelantes e o aparecimento da infecção no mosquito, pois a emissão de gametas é a prova mais convincente da maturidade sexual do microgametócito.

Já foi visto que os animais inoculados não se infectaram. A explicação dêste fracasso, relativamente aos que receberam esporozoítas das glândulas salivares, talvez se encontre na reduzida quantidade de parasitos inoculados. Os esporozoítas aderem facilmente à superfície das lâminas, o que concorre para diminuir ainda mais o número dos utilizáveis para inoculação.

Quanto ao animal inoculado com elementos provenientes do oocisto, recebeu uma carga parasitária muito maior. A causa do não aparecimento da infecção neste caso é mais difícil de explicar, a menos que se admita que os esporozoítas só adquirem capacidade infectante depois de transitarem pelas glândulas salivares. Entretanto esta suposição não deve ser utilizada como argumento decisivo porque no momento atual ainda se aguarda a solução definitiva da pendência existente sobre o assunto entre os pesquisadores. Foi possível afastar, em todos os casos, a possibilidade de imunidade natural: transcorrido o prazo de observação foram as aves inoculadas por via intravenosa com sangue parasitado, desenvolvendo-se em tôdas uma infecção típica.

QUADRO Nº. 1

LOTE Nº.	CULEX Nº.	DIAS APÓS REPASTO SANGÜÍNEO	RESULTADO		OBSERVAÇÕES
			Estômagos	Glândulas	
1	1-2	8	Negativo	Negativas	
	3	11	»	»	
	4-7	15	»	»	
	8-10	18	»	»	
	11-14	20	»	»	
	15-18	22	»	»	
2	19-22	18	Negativo	Negativas	
	23-25	20	»	»	
	26-32	22	»	»	
	33	23	»	Positivas	Inoc. em pinto
	34-39	23	»	Negativas	
	40-41	25	»	»	
3	42-46	12	Negativo	Negativas	
	47-52	13	Negativo	»	
	53	13	Negativo	Positivas	Inoc. em pinto
	54-56	14	Negativo	Negativas	
4	57	9	Positivo	Negativas	Inoc. em pinto
	58-73	10	Negativo	»	
	74-80	11	»	»	

SUMARIO

Foram feitas duas séries de experiências para verificar a possibilidade da infecção de mosquitos com o *P. juxtannucleare*.

Na primeira foram utilizados 158 exemplares de *Aedes aegypti* e 152 de *Culex quinquefasciatus*, com resultados negativos.

Na segunda série foram usados 15 espécimes de *Aedes lepidus*, com resultado negativo, e 80 de *C. quinquefasciatus*. Dêstes últimos apenas 3 se infectaram, não tendo sido possível transmitir a infecção a pintos inoculados. Este culicíneo não é considerado transmissor habitual do plasmódio em estudo, em vista do baixo índice de infectividade observado nas experiências.

São brevemente discutidos os resultados do presente trabalho, inclusive o insucesso das inoculações em pintos.

SUMMARY

In order to determine the possibility of infecting mosquitoes with *P. juxtannucleare* two series of experiments were made.

In the first series 158 *Aedes aegypti* and 152 *Culex quinquefasciatus* were examined with negative results.

In the second experiment 15 *Aedes lepidus* and 80 *C. quinquefasciatus* were used. All *Aedes lepidus* were negative. Three *Culex* were found to have become experimentally infected. However, no infection was produced in chickens which were inoculated with salivary glands or stomach removed from the three mosquitoes.

C. quinquefasciatus is not considered to be the common vector of *P. juxtannucleare* because of the very low infection index presented.

The results, including those of the unsuccessful chicken inoculations, are briefly discussed.

REFERÊNCIAS

JAMES, S. P.

1931. Some general results of a study of induced malaria in England. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 24 (5) : 477-538.

VERSIANI, V. & B. FUERTADO GOMES

1943. "Plasmodium juxtannucleare", parasita da galinha doméstica (notas adicionais). *Rev. Brasil. Biolog.* 3 (1) : 113-117.

Deposição do radiofósforo em tecidos osseo e dentário demonstrada pela técnica autográfica (*)

por

Antonio Couceiro

(Com 8 figuras no texto)

O uso de radioisótopos em biologia tornou possível acompanhar grande parte dos fenômenos ocorrentes durante o processo de metabolização de alguns elementos, fornecendo critério quantitativo para a avaliação desta metabolização, critério de fidelidade e de precisão muito maiores que a dos demais métodos até então utilizados. Foi o auxílio prestado pelos radioisótopos ainda mais distante, possibilitando, por intermédio da técnica autográfica, a demonstração da maneira pela qual se distribuem no interior dos tecidos após terem sido injetados em seres vivos, apontando assim o destino seguido pelos seus isótopos estáveis, em condições normais.

A técnica autográfica, primeiramente descrita por LACASSAGNE e LATTES (1), que a empregaram para a localização do polônio nos tecidos de animais previamente injetados com esse elemento, e, mais tarde, por HAMILTON, SOLEY e EICHORN (2) localizando o radioiôdo no interior da glândula tireóide, baseia-se na capacidade que tem os elementos radioativos em desintegração de sensibilizarem a emulsão de uma placa fotográfica posta em sua vizinhança. A imagem que se obtém na placa fotográfica é o que os autores primeiro citados chamam de "autoradiografia", e que atualmente se denomina, simplesmente, — autógrafo.

O autógrafo é apenas suficiente para realizar demonstrações regionais, não se prestando para discriminações histológicas, nem intracelulares, nem presta informes sobre a fração inorgânica, não ligada organicamente, que devido à sua labilidade é facilmente solubilizada e arrastada nos líquidos utilizados para a fixação, inclusão e demais tempos de montagem dos cortes

(*) Trabalho realizado no Laboratório de Biofísica (Fac. Nac. Medicina), dirigido pelo Prof. Carlos Chagas e, em parte, subvencionado por Guilherme Guinle.

* Recebido para publicação a 8 de novembro e dado à publicidade em dezembro de 1944.

histológicos. No presente trabalho nós apresentamos alguns resultados autográficos colhidos com o emprego de uma solução de fosfato, tornada radioativa pela adição do isótopo P^{32} (**).

MATERIAL E TÉCNICA

Camundongos com 24 horas de nascidos, foram injetados por via subcutânea com 0.025 ml de solução de radiofosfato, contendo aproximadamente 67 gramas de fosfato e uma radiotoividade que durante nossas experiências decresceu de 42 para 11 microcuries. Os animais foram decapitados após um período de tempo que variou de 2 a 72 horas após a injeção

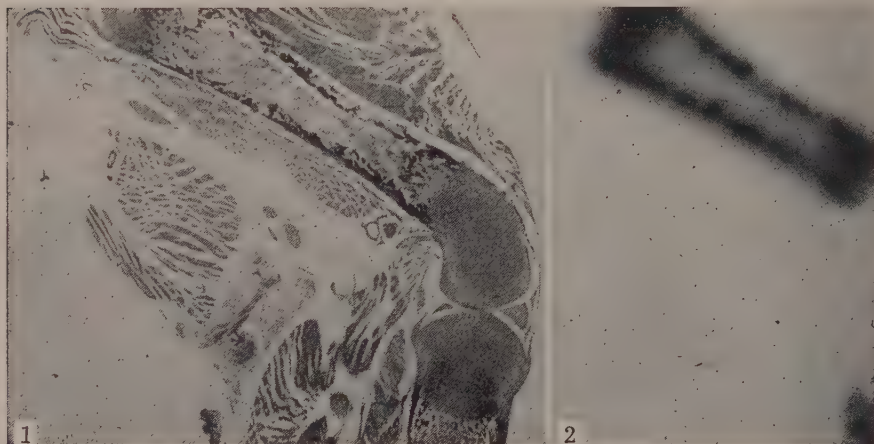


Fig. 1 — Camundongo 13 D. — Corte histológico. Femur. Coloração pelo nitrato de prata e pela H. E. Aumento 2x10

Fig. 2 — Mesmo corte anterior. Autografado 48 horas após a injeção de P^{32} . Aumento 2x10

de radiofosfato. Imediatamente foram retirados o sternum, femur, maxilar inferior, coluna vertebral e uma pata. A fixação se fez em formol do comercio a 10%, neutralizado. Inclusão em parafina, cortes de 10 micra de espessura. Supercolagem com solução de colódio a 0,5%. Em camara escura os cortes são colocados em contacto com placas fotográficas, cuidando-se para que a face da lâmina contendo o preparado histológico fique em imediato contacto com a face emulsionada da placa fotográfica. Placa e lâmina, bem juntas, são deixadas na câmara escura por um período de tempo

(**) O radiofósforo utilizado nesta pesquisa nos foi gentilmente enviado pelo Prof. R. D. Evans, do Massachusetts Institute of Technology.

variavel com a intensidade radiotiva da solução de fosfato empregada, e que deve ser determinado para cada série de autografias. A revelação e a fixação das placas fotográficas são feitas da maneira costumeira. O corte histológico é tratado por alguns minutos por um banho AgNO_3 , solução a 2%, e, posteriormente, por água destilada, pirogalol a 1%, água destilada, tiosulfato a 5%, e água em abundância. Em seguida se realiza a coloração pela hematoxilina-eosina e se comparam as imagens autográfica e histológica.

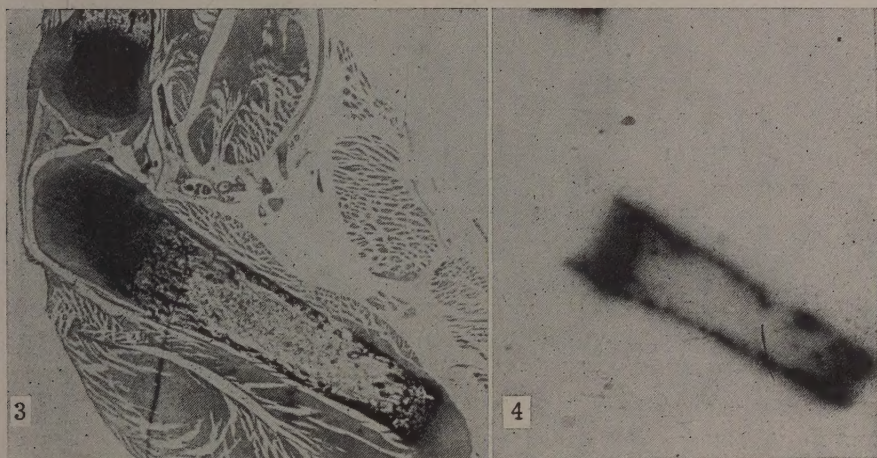


Fig. 3 — Camondongo 13 F. — Corte histológico. Femur. Impregnação pelo nitrato de prata e coloração pela H. E. Aumento 2×10

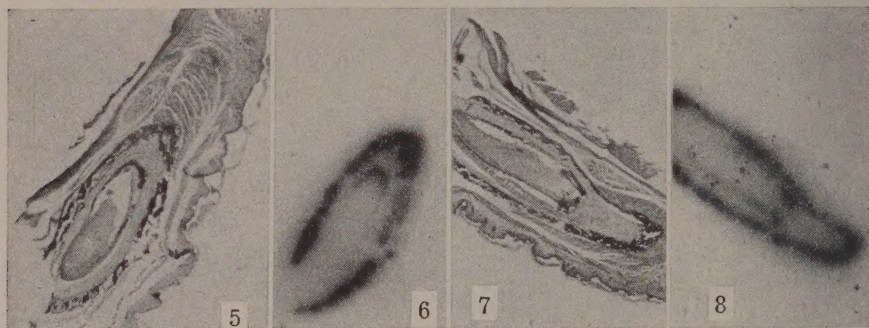
Fig. 4 — Autografado do corte anterior. 24 horas após a injeção do P^{32} . Aumento 2×10

COMENTÁRIOS

O exame de algumas dezenas de autógrafos obtidos com o emprego de radiofósforo nos possibilitou constatar uma deposição praticamente igual em autógrafos realizados com periodos de tempo após a injeção do radiofósforo muito variáveis: de 2 a 72 horas. Isto nos aponta um rápido equilíbrio no mecanismo de trocas minerais entre os tecidos osseo e dentario e o meio circulante. A deposição de radiofósforo é mais intensa no tecido osseo mas devemos encontrar a explicação deste fato na maior irrigação deste tecido e, consequentemente, uma maior área em contacto com o P^{32} da corrente sanguínea e, deste modo, uma maior superfície de absorção. Contudo em cortes em que se encontram tecido osseo e tecido dentário, este se mostra mais au-

tografado que aquele. Cremos que o fósforo existente no tecido dentário, dentina e esmalte, se encontra mais ligado organicamente, menos sujeito às correntes de difusão, capaz portanto de resistir mais que o tecido osseo às manipulações histológicas.

As imagens autográficas por nós obtidas e, algumas delas, aqui divulgadas, são praticamente idênticas àquelas obtidas com a impregnação argêntica. Os nossos resultados foram colhidos em animais muito jovens ainda não totalmente calcificados, e não temos, no momento, elementos para garantir que esta identidade se mantenha quando se comparem autógrafos e



Figs. 5 e 6 — Camundongo 13 D. Corte histológico e autografia do dente incisivo. O corte foi corado pelo nitrato de prata e pela H. E. Aumento 2x10. Autografia realizada 48 horas após a injeção de radiofósforo

Figs. 7 e 8 — Camundongo 13 F. Corte histológico e autografo do dente incisivo. Coloração pela prata e pela H. E. Aumento 2x10. Autografia 24 horas após administração do radiofósforo

cortes histológicos de tecidos totalmente ossificados. E' porém fora de dúvida a importância do método autográfico no estudo da embriologia, patologia e processos de recalcificação osseas. Em trabalho subsequente compararemos os resultados autográficos com os fornecidos pelo método de GOMORRI.

SUMMARY

The A. presents some autographs showing the localization of phosphorus in osseous and dental tissues. The method has furnished a good histological location, absolutely identical to the one obtained with silver impregnation. Autographs were made as soon as two hours after radiophosphate administration, pointing to a fast mineral equilibrium.

BIBLIOGRAFIA

1. — LACASSAGNE, A. e LATTES, J.
1924. Mise en évidence par l'autoradiographie des organes, des localizations histologiques du polonium injecté dans l'organisme. Bull. d'Histol. Appl. 1 : 279-283.
 2. — HAMILTON, J. G., SOLEY, M. H. e EICHORN, K. B.
1940. Deposition of radioactive iodine in human thyroid tissue. Univ. of Calif. Publ. Pharmac 1 : 339-344.
-

20
4 p.c

1945

IMPrensa NACIONAL
RIO DE JANEIRO — BRASIL